Generated on 2019-10-04 22:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

THE LIBRARY
OF THE
UNIVERSITY OF MINNESOTA

CLASS B610.5
BOOK Z3e

Generated on 2019-10-04 22:00 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.319510022765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-10-04 21:59 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

THE LIBRARY
OF THE
UNIVERSITY OF MINNESOTA

CLASS B610.5
BOOK Z3e

Generated on 2019-10-04 22:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-10-04 21:59 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-10-04 21:59 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin

Herausgegeben von

E. Abderhalden-Halle, **E. Enderlen**-Würzburg, **B. Krönig**-Freiburg, **C. v. Noorden**-Frankfurt a. M., **E. Payr**-Leipzig, **C. Frh. v. Pirquet**-Wien, **F. Sauerbruch**-Zürich, **A. Schittenhelm**-Königsberg, **W. Straub**-Freiburg, **W. Trendelenburg**-Innsbruck, **P. Uhlenhuth**-Straßburg

Vierter Band

Mit 80 Textfiguren und 6 Tafeln

Redigiert

von

A. Schittenhelm und **W. Trendelenburg**

Berlin

Verlag von Julius Springer

1916

Generated on 2019-10-04 21:59 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Druck der Spamerschen Buchdruckerei in Leipzig

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-10-04 21:59 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Inhaltsverzeichnis.

Seite

Ricker, G. und **G. Goerdeler.** Gefäßnerven, Tuberkel und Tuberkulinwirkung nach mikroskopischen Untersuchungen des Bauchfelles beim lebenden Kaninchen und in Flächenpräparaten. (Mit 5 Textfiguren und 1 Doppeltafel) 1
Kuroda, Mikizo. Über Cymarin. (Mit 2 Textfiguren) 55
Backman, E. Louis. Einige Versuche über das Verhalten des Blutdruckes nach Nierenentfernung und Nierenverkleinerung. 63
Unger, W. Die Morawitz-Zahnsche Coronarmethode. Nebst Untersuchungen über den Sauerstoffverbrauch des Herzens unter Adrenalinwirkung . . 75
Schick, B., K. Kassowitz und **P. Busacchi.** Experimentelle Diphtherieserumtherapie beim Menschen. (Mit 9 Textfiguren) 83
Januschke, H. und **M. Masslow.** Über den Einfluß von Calciumionen auf experimentell erzeugte Krämpfe und einen Vergleich der Bromcalcium- und Bromnatriumwirkung. (Mit 2 Textfiguren) 149
Lindemann, Walther. Über Beeinflussung der Abderhaldenschen Reaktion durch Cholesterin. (Mit 1 Textfigur) 177
v. Pirquet, C. Die traumatische Cutanreaktion. (Mit 14 Textfiguren) . . 181
Gross, Eberhard. Über die Wirkung von Strophanthin und Digitoxin auf die Atmung des Kaninchens. (Mit 9 Textfiguren) 210
Strisower, R. und **W. Goldschmidt.** Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Milzfunktion 237
Hecht, Adolf F. Saitengalvanometrische Untersuchungen des Herzmechanismus bei Alpenmurmeltieren während des Winterschlafes. (Mit 3 Textfiguren) 259
Hecht, Adolf F. Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen über die Beziehungen des wirksamen Prinzips von Apocynum zum Herzmechanismus. (Mit 14 Textfiguren) 264
Nobel, Edmund. Über den Einfluß der Gallensäuren auf die Herztätigkeit. (Mit 6 Textfiguren) 286
Januschke, H. und **M. Masslow.** Der Einfluß der Erlenmeyerschen Bromidmischung und des Kodeins auf experimentell erzeugte Krämpfe . . . 301
Wolfer, P. Das Verhalten des Herzens bei experimentellen Anämien. (Mit 12 Textfiguren) 313
Fischel, Richard. Über die durch Cocain bedingte Empfindlichkeitssteigerung des Gefäßsystems gegenüber Adrenalin. (Mit 3 Textfiguren) . . 362
Romeis, Benno. Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung innersekretorischer Organe. III. Biologische Versuche über die Wirksamkeit verschiedener Thyreoideapräparate. (Mit 1 Tafel und 19 Tabellen) . 379
Rothberger, C. J. und **H. Winterberg.** Das Flimmern der Herzkammern. (Weiterer Beitrag zur Pathogenese des Flimmerns.) Mit 4 Tafeln . . 407
Rosenow, Georg. Der Einfluß parenteraler Calciumzufuhr auf die Durchlässigkeit der Gefäßwand 427

AUG 3 27

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-10-04 21:59 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Generated on 2019-10-04 21:59 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Gefäßnerven, Tuberkel und Tuberkulinwirkung nach mikroskopischen Untersuchungen des Bauchfelles beim lebenden Kaninchen und in Flächenpräparaten.

Von

G. Ricker und **G. Goerdeler.**

(Aus der Pathologisch-anatomischen Anstalt der Stadt Magdeburg.)

Mit 5 Textfiguren und 1 Tafel.

(*Eingegangen am 27. Mai 1914.*)

In der vorliegenden Abhandlung haben wir uns bemüht, die Kenntnisse über die Wirkung des Tuberkelbacillus im Bindegewebe und die des Tuberkulins auf normales und tuberkulöses Gewebe zu erweitern. Wenn wir als Versuchsfeld das Bauchfell gewählt haben, so ist dies nicht so sehr geschehen, weil die Bauchfelltuberkulose bisher niemals in größerem Maßstabe Gegenstand der experimentellen Forschung gewesen ist, als deshalb, weil sich das Peritoneum des Kaninchens vermöge seiner Durchsichtigkeit einmal im lebenden Tier, zum zweiten in fixierten und gefärbten Flächenpräparaten untersuchen läßt. Von diesen beiden Methoden, die sich gegenseitig aufs beste ergänzen, bedarf die erste als über die Schranken des rein Morphologischen hinausführend keiner besonderen Rechtfertigung; daß aber auch die zweite durch Plastik und Größe des Bildes sowie die Wahrung der Lagebeziehung der Teile vor dem Schnittverfahren außerordentliche Vorzüge hat, haben wir immer wieder aufs angenehmste empfunden und dürfte auch aus den Beschreibungen sowie den Abbildungen bis zu einem gewissen Grade hervorgehen.

Was zunächst die mikroskopische Untersuchung des Mesenteriums im lebenden Kaninchen angeht, so haben wir mit einigen zweckmäßigen Modifikationen das von dem Physiologen W. Kühne (1882) angegebene und zur Erforschung der Sekretionsveränderungen der Pankreaszellen benutzte Verfahren angewandt, bei dem die Thomasche Irrigation mit physiologischer Kochsalzlösung (1878) benutzt wird. Wir haben, wie Kühne und wir selbst in früheren Versuchen, das Duodenalmesenterium, welches beim Kaninchen das durchsichtige Pankreas enthält, gewählt, weil sich die Duodenalschlinge besonders leicht, fast immer mit einem Griff, von einer kleinen seitlichen Laparotomiewunde aus herausholen läßt, und zwar auf einen beliebigen Teil der großen, man kann sagen, übergroßen Länge, die jede Zerrung ausschließt.

Generated on 2019-10-04 22:00 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

In der Hand des Geübten — und als solchen darf sich der eine von uns, der vor und bei der gemeinsamen mikroskopischen Untersuchung auch in dieser Versuchsreihe die technischen Maßnahmen getroffen hat, nach Hunderten von (bereits publizierten) Versuchen (die Vorversuche ungerechnet) bezeichnen — arbeitet die Methode einwandfrei, insbesondere so, daß bei stundenlanger Beobachtung der physiologische Charakter der Blutströmung nicht alteriert wird. Wenn wir uns in der uns hier beschäftigenden Versuchsreihe auf sehr kurze Beobachtungszeit beschränkt und eine stärkere Verschiebung der makroskopisch rasch gewählten Stelle meist vermieden haben, so ist das deswegen geschehen, weil in einem Teil der Versuche durch die pathologischen Reize das Gefäßnervensystem in einen sehr empfindlichen Zustand versetzt worden war, so daß die Technik als minimaler, aber nicht zu vernachlässigender Reiz wirken konnte. Wo sich bei der Beobachtung ein Hinweis auf eine solche Wirkung ergab, ist dies ausdrücklich bemerkt worden. — Im übrigen dürfen wir unsere Beobachtungen in ihrer strengen Abhängigkeit von absichtlich gesetzten Reizen für sich selbst sprechen lassen.

Die Flächenpräparate sind so hergestellt worden, daß das Mesenterium, auf Kork gespannt, einen bis zwei Tage in 96% Alkohol fixiert und dann in Stücke zerlegt wurde, die, mit Carbolfuchsin, Hämalaun, Orange-G gefärbt, im Farrantschen Glyceringemisch eingebettet und untersucht wurden. Man erhält auf diese Weise eine Färbung der Tuberkelbacillen, der Zellen und der roten Blutkörperchen.

Beide Methoden sind nur anwendbar am Mesenterium fettarmer Kaninchen, junger Tiere von 800—1000 g Gewicht, bei denen jenes auch im tuberkulösen Zustande völlig durchsichtig ist mit Ausnahme der größeren zentral verkästen Knötchen, die wir unberücksichtigt gelassen haben. —

Bei der Wahl des Infizierverfahrens hat uns zunächst der Wunsch geleitet, eine umschriebene Bauchfelltuberkulose zu erzielen. Diese ist auf zwei verschiedene Weisen herbeigeführt worden. Einmal so, daß das Duodenalmesenterium $^1/_2$ Minute lang mit einer Aufschwemmung von 2 mg Reinkultur in 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung bepinselt wurde (1. Versuchsreihe), zum zweiten so, daß das (wie erwähnt sehr große) Duodenalmesenterium auf einer angewärmten, mit physiologischer Kochsalzlösung befeuchteten, horizontal gehaltenen Glasplatte ausgebreitet und mit ungefähr 3 ccm einer Bacillenaufschwemmung (2 mg Reinkultur auf 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung) auf 2 Minuten beschickt wurde; die Flüssigkeit wurde dann durch Neigen der Glasplatte entfernt oder mit Gaze aufgesogen, ehe die Schlinge in die Bauchhöhle zurückgebracht wurde (2. Versuchsreihe).

Bei beiden Verfahren sind, nach den Tuberkeln zu urteilen, nur wenige Bacillen auf anderen Teilen des Bauchfelles zur Ansiedelung gelangt.

In der 3. Versuchsreihe sind 20 ccm physiologischer Kochsalzlösung, in denen 4 mg Reinkultur fein verteilt waren, in die Bauchhöhle eingespritzt worden.

Es sind vorzugsweise Bacillen vom Typus humanus (Reinkultur auf Glycerinagar) verwandt worden, in der Absicht, eine nicht zu schwere Infektion zu bewirken; wo Bacillen vom Typus bovinus benutzt worden sind, ist dies angegeben.

Bei der so herbeigeführten Bauchfelltuberkulose hat sich niemals Transsudat, Exsudat oder Verwachsung gebildet. In den übrigen Organen sind nur zuweilen spärliche Tuberkel aufgetreten. —

Wie die technischen Einzelheiten des Untersuchungsverfahrens, so können auch die Beobachtungen, die man an der Strombahn und Blutströmung des normalen und des durch Reize beeinflußten Kaninchen-

Generated on 2019-10-04 22:00 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

mesenteriums macht, hier nicht im einzelnen wiedergegeben werden; es muß auf die früheren Arbeiten verwiesen werden[1]). Wohl aber dürfte es zweckmäßig sein, die Gesetze, die das Verhältnis zwischen Reizstärke und Wirkung wiedergeben, hier anzuführen. Die beiden ersten derselben sind in jedem physiologischen Lehrbuch zu finden.

1. Die Dilatatoren werden schon durch schwächere Reize erregt als die Constrictoren.

2. Bei starker Reizung werden die Constrictoren erregt. Bei fortgesetzter oder verstärkter Reizung kann sich die Wirkung eines Reizungszustandes der länger erregbar bleibenden Dilatatoren anschließen.

Nachdem Ricker und Natus in ihren gemeinsamen Versuchen an Pankreas und Mesenterium des lebenden Kaninchens unter dem Mikroskop durch mikrometrische Messung der Gefäßweite diese an anderen Orten im wesentlichen durch elektrische Reizung von verschiedenen Autoren gewonnenen Sätze in bezug auf thermische und zahlreiche chemische Reize bestätigt und außerdem das Verhalten der Geschwindigkeit bei den verschiedenen Reizstärken und Weiten der Strombahn festgestellt hatten, haben sie den weiteren Satz hinzugefügt:

3. Bei fortgesetzter starker Reizung eines gemischten Gefäßnerven in dem Zustande, in dem die Constrictoren ihre Erregbarkeit verloren haben und die Dilatatoren erregt sind, verlangsamt sich die Strömung und steht schließlich still, ein Vorgang, der namentlich bei langsamem Ablauf mit Diapedesisblutung verbunden ist (Stase, Infarzierung).

Um während eines Versuches einen Reiz hervorzubringen oder über das Vorhandensein eines Reizungszustandes der Gefäßnerven unterrichtet zu werden, namentlich in den Fällen, in denen er durch die Besichtigung der Weite der Strombahn und Geschwindigkeit der Strömung nicht auffiel, haben wir Reaktionen angestellt, und zwar mittels Überganges von der körperwarmen physiologischen Kochsalzlösung zu stark abgekühlter Kochsalzlösung oder zu körperwarmer Sublimatlösung (1 : 20 000), oder zu körperwarmer Suprareninlösung (1 : 10 000, wo keine andere Konzentration angegeben). Von diesen Reizen bewirkt beim gesunden Tier an den sehr kleinen Arterien, die wir ihrer hohen Erregbarkeit wegen benutzt haben, die Suprareninlösung einen sofortigen Verschluß. Die Sublimatlösung der angegebenen Stärke bewirkt in 10—15 Minuten einen Verschluß der hier in Betracht kommenden kleinen Arterien und 18—20 Minuten nach Beginn der Berieselung Stase. Rascher Übergang zur abgekühlten Kochsalzlösung hat fast sofortigen Verschluß der kleinen Arterien zur Folge. — Mit den Arterien verschließen sich auf die genannten Reize — mit Ausnahme der Sublimatlösung, die nur eine Verengerung bewirkt — die Capillaren, während sich die Venen nur sehr leicht oder gar nicht verengen und das Blut in ihnen gleichzeitig mit dem Eintritt des Arterienverschlusses stillsteht.

[1]) Maximilian Natus, Beiträge zur Lehre von der Stase nach Versuchen am Pankreas des lebenden Kaninchens. Virchows Archiv, 199. Bd. 1910. — Versuch einer Theorie der chronischen Entzündung auf Grund von Beobachtungen am Pankreas des lebenden Kaninchens und von histiologischen Untersuchungen nach Unterbindung des Ausführungsganges. Virchows Archiv, 202. Bd. 1910.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Suprarenin und Sublimat, desgleichen Tuberkulol B und Tuberkulin, sind in physiologischer Kochsalzlösung gelöst auf das Mesenterium gebracht worden.

Zum Verständnis besonders der Protokolle haben wir noch folgendes zu bemerken. Die sehr kleinen Gefäße, die, wie bereits erwähnt, bei den Reaktionsversuchen besonders berücksichtigt worden sind, haben bei Anwendung des fast immer zur Untersuchung des Mesenteriums des lebenden Kaninchens benutzten, durch eine besondere Vorrichtung zur Immersion in die zur Berieselung oder Benetzung dienende Flüssigkeit geeignet gemachten Zeißschen Apochromatobjektivs f = 16 mm und bei Kompensationsokular 6 (Vergrößerung 94) ein bis mehrere Intervalle des Okularmikrometers gemessen, von denen bei der Anwendung der genannten Systeme jedes ungefähr 16 μ entspricht. Die (häufig in Klammern) den Gefäßen beigefügten Zahlen brauchen also nur mit 16 multipliziert zu werden, um die Breite in μ zu ergeben.

Wo im folgenden von neugebildeten Capillaren die Rede ist, sind auch kleinste neugebildete Arterien und Venen mitgemeint, die sich in dem Netz neugebildeter Capillaren zu der Zeit, wo es weitmaschiger wird, aus Capillaren entwickeln.

Die Zeitangaben gelten immer von dem Beginn der Berieselung ab, sei es mit physiologischer Kochsalzlösung, sei es mit einer anderen Flüssigkeit.

Unter Kochsalzlösung ist stets physiologische (0,9 proz.) zu verstehen.

Mit der Herkunft der bei der Tuberkulose vermehrt im Mesenterium auftretenden Zellen haben wir uns nicht besonders befaßt. Wir unterscheiden im folgenden fixe (Bindegewebs-) Zellen und ihre Abkömmlinge gleichen Aussehens, Lymphocyten: Zellen vom Aussehen der Lymphocyten des Blutes, der Lymphe, der Lymphdrüsen, polymorphkernige Leukocyten, die wie die im Blute befindlichen und so bezeichneten Zellen aussehen; unter der Bezeichnung polymorphkernige Leukocyten wollen wir auch die multinucleären mitverstanden wissen. Von den polymorphkernigen und multinucleären Leukocyten und mindestens einem großen Teil der Lymphocyten im Gewebe sind wir auf Grund unserer Beobachtungen am lebenden Tier überzeugt, daß sie aus der Blutbahn ins Gewebe befördert worden sind.

Der Kürze halber ist zuweilen von Infiltratzellen gesprochen worden, hierunter sind die ins Bindegewebe mit seinen vermehrten Bindegewebszellen extravasierten polymorphkernigen und multinucleären Leukocyten und die Lymphocyten verstanden.

Vom Serosaepithel haben wir — in Bestätigung der Angaben anderer Autoren — durch die Silberreaktion festgestellt, daß es unverändert über die Tuberkel — mit Ausnahme des zentralen zerfallenen Teils größerer — hinwegzieht, offenbar also nicht an der Tuberkelbildung teilnimmt.

Auf Mitosen haben wir nicht besonders geachtet; wo sie aufgefallen sind, haben wir sie erwähnt.

Die in den Protokollen hinter „Mikroskopisch" verzeichneten Befunde sind ausschließlich am lebenden Tier erhoben.

I. Teil.

Erste Versuchsreihe (Aufpinselung tuberkelbacillenhaltiger Flüssigkeit).

1. Versuch. Beobachtung 2 Tage nach der Infektion.

Makroskopisch: An verschiedenen Stellen allerfeinste graue Fleckchen sichtbar.

Generated on 2019-10-04 22:00 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Mikroskopisch: Mesenteriales Bindegewebe im ganzen locker von Zellen durchsetzt. Die Gefäßchen sind weit, geschlängelt, langsam durchströmt. Von ihnen gehen in Arkaden neugebildete Capillaren aus, doch nicht in sehr großer Zahl und Ausdehnung; vereinzelte Capillaren mit Stase, sehr spärliche Ekchymosen. Die oben erwähnten feinsten grauen Flecke sind Zellhäufchen von nicht ganz scharfer Begrenzung und frei von Capillaren.

Reaktionsversuch mit Kochsalzlösung von + 4° C. Fast momentan nimmt die Verlangsamung des Blutstromes in den Gefäßen zu, die Arterie erweitert sich von $1^1/_2$ auf 2 Intervalle. Nach 3 Minuten fast völlige, nach 5 Minuten völlige Stase.

Flächenpräparat: Die das mesenteriale Bindegewebe durchsetzenden Zellen sind vorwiegend einkernige Leukocyten; aus solchen sind auch die Knötchen zusammengesetzt. Capillarneubildung bestätigt.

Bacillen: Das von einem Parallelversuch (mit gleichem Verlauf und Befunde) stammende Mesenterium enthält Bacillen sowohl an veränderten als unveränderten Stellen; die Knötchen enthalten bald zahlreiche, bald spärliche Bacillen.

2. Versuch: Beobachtung 4 Tage nach der Infektion.

Makroskopisch: Eine Anzahl kleinster Ekchymosen und kleinster grauer Fleckchen.

Mikroskopisch: Es finden sich ziemlich zahlreiche kleinere und größere, scharf umschriebene Zellhäufchen, von denen einige zentral trüb aussehen. Ein großer Teil der Knötchen enthält Capillaren, hier und da Stase in diesen. Vereinzelte Ekchymosen.

Genauere Beschreibung eines makroskopisch sichtbaren Knötchens in einiger Entfernung von Fettgewebe: Von diesem her verlaufen parallel eine Arterie (1) und eine Vene ($1^1/_2$), beide geschlängelt, die Vene mehr als die Arterie, beide mit verlangsamt fließendem Blut, das sich in der Arterie vom Fettgewebe entfernt, in der Vene zu diesem hin bewegt. In dem Tuberkel geht die Arterie in ein Capillarnetz über, das sich durch das ganze Knötchen mit Ausnahme des äußersten Teils erstreckt und in die Vene übergeht; die Capillaren sind teils sehr weit, teils sehr eng, Stase fehlt; dagegen kommen in der Nachbarschaft des Tuberkels Stasecapillaren und Ekchymosen vor.

Nachdem sich die Strömung in diesem Knötchen in 20 Minuten nicht verändert hatte:

Reaktionsversuch mit Sublimatlösung an der Gegend mit dem geschilderten Knötchen: Nach 4 Minuten, ohne daß Verengerung aufgetreten wäre, die ersten Stasecapillaren. Nach 9 Minuten fließt das Blut nur noch in der Arterie und Vene und in einigen weiten, die beiden Gefäße verbindenden Capillaren. Nach 10 Minuten Arterie auf $^3/_4$ (von 1) verengt. Nach 11 Minuten Stase allgemein.

Flächenpräparat: Das mesenteriale Bindegewebe diffus durchsetzt mit Lymphocyten und polymorphkernigen Leukocyten; die Kerne dieser meist zu Chromatinkörnchen zerfallen. Die fixen Zellen vergrößert, epithelioid. Die locker gefügten, ziemlich scharf begrenzten Tuberkel bestehen aus den Zellen der angegebenen Art, an der Peripherie in leicht konzentrischer Anordnung. In einigen Knötchen Riesenzellen, wenn auch keine typischen. — Capillarneubildung bestätigt.

Bacillen: In den Knötchen einzelne Bacillen und Züge von solchen, sowohl in Zellen als außerhalb von solchen. Das diffuse Zellinfiltrat teils bacillenhaltig, teils bacillenfrei.

3. Versuch: Beobachtung 6 Tage nach der Infektion.

Mikroskopisch: Im ganzen Mesenterium der Duodenalschlinge Zellinfiltration und Capillarneubildung; einzelne Stasecapillaren und Ekchymosen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:00 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Genauer beobachtet wird ein achterförmiger Zwillingstuberkel zwischen 2 parallel verlaufenden geschlängelten Venen, die er mit seinen beiden Hälften berührt. In der Mitte zwischen beiden Venen, die 2 und 1 Teilstriche messen und langsam durchströmt sind, eine Arterie ($^1/_2$ Teilstrich), die in die eine Hälfte des Zwillingstuberkels eintritt. Dieser ist durchzogen von einem Capillarnetz, das mit den beiden Venen zusammenhängt und in das sich die Arterie auflöst. Im Doppeltuberkel einige allerkleinste Ekchymosen. Während einer Beobachtungszeit von 10 Minuten ändert sich nichts an der langsamen Strömung.

Reaktionsversuch mit abgekühlter Kochsalzlösung von + 10° C auf 2 Minuten, dann von + 5°. Nach gut 4 Minuten zunehmende Verlangsamung der Blutströmung; nach 8 Minuten einige Capillaren mit Stase. Nach 20 Minuten sind nur noch die nahe der Arterie gelegenen Capillaren durchströmt, im übrigen Stase. Die Ekchymosen sind etwas größer geworden. — Nunmehr Berieselung mit Kochsalzlösung von 38°: nach 5 Minuten ist die Strömung wieder wie vor dem Reaktionsversuch.

4. Versuch: Beobachtung 6 Tage nach der Infektion.

Es werden eingestellt eine Arterie (1 +) und eine dicht daneben verlaufende Vene ($1^1/_2$). Von der Vene entspringen nahe beieinander zwei weite stark geschlängelte, von der Arterie eine einzige leicht geschlängelte Capillare; nach getrenntem Verlauf durch eine Strecke des Mesenteriums gehen die drei Ästchen in ein weitmaschiges Capillarnetz über, das sich durch einen außerordentlich scharf begrenzten Tuberkel hindurch erstreckt. Am Rande desselben mehrere kleine Ekchymosen.

Reaktionsversuch mit Suprareninlösung 1 : 1000: in vier Minuten tritt keine Änderung auf, außer daß die Ekchymosen etwas größer werden.

Nunmehr wird an der entgegengesetzten Körperseite des Tieres eine Dünndarmschlinge hervorgeholt und ihr unverändertes Mesenterium mit einer gleichstarken Suprareninlösung berieselt: schwache Verengerung der eingestellten Arterie und Verlangsamung des Venenstromes; nach 1 Minute Verschluß der Arterie. Der Verschluß verschwindet zeitweise bei fortgesetzter Berieselung.

Sektionsergebnis: Sehr zahlreiche mohnkorngroße und etwas größere Tuberkel in dem ganzen Bauchfell mit Ausnahme des parietalen Blattes.

Schnittpräparate: Diffuse sehr starke Durchsetzung des Mesenteriums mit polymorphkernigen Leukocyten und mit Lymphocyten. Sehr vereinzelte kleinste Bacillenhäufchen, z. T. anscheinend in Zellen.

Flächenpräparat: Diffuses Infiltrat von Lymphocyten und polymorphkernigen Leukocyten im Mesenterium. Sehr zahlreiche kleine scharf begrenzte, z. T. im Zentrum trübe, hier und da in Gruppen stehende oder verschmolzene Tuberkel. Die Tuberkelzellen ziemlich groß, einkernig, Kern z. T. hufeisenförmig; keine mehrkernigen Zellen; die Tuberkelzellen sehen leicht geschrumpft aus. Neugebildete Capillaren, die auch durch Tuberkel hindurchgehen. Tuberkel auch in gänzlich capillar- und gefäßfreien Gebieten. Nirgends Bacillen.

5. Versuch: Beobachtung 11 Tage nach der Infektion.

Mikroskopisch: Mesenteriales Bindegewebe stark mit Lymphocyten und polymorphkernigen Leukocyten durchsetzt; außerordentlich starke und ausgedehnte Capillarneubildung. An einzelnen Stellen scharf umschriebene Zellhaufen. Ein solcher Tuberkel, im Zentrum trüb, mit einem Saum neugebildeter Capillaren an der Peripherie und zwei kleinen Ekchymosen in der Nähe, wird verwandt zum

Reaktionsversuch mit Suprareninlösung 1 : 2000: Weder die Arterie noch die Vene, an deren Kreuzungsstelle der Tuberkel liegt, noch die erwähnten Capillaren dieses ändern ihre Weite und (geringe) Geschwindigkeit. Dagegen bringt dieselbe Suprareninlösung die Arterien im — unveränderten — Mesenterium einer Dünndarmschlinge aus der entgegengesetzten Bauchhälfte sofort zum Ver-

Digitized by Google Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:00 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

schluß. — Die Besichtigung des gesamten Mesenteriums der Duodenalschlinge am Schlusse des Versuchs ergibt, daß während desselben in der Umgebung der vorhandenen Tuberkel Stasecapillaren und einzelne kleinste Ekchymosen aufgetreten sind.

Sektion: Wenige große käsige, mit einem roten Hof versehene Tuberkel im Mesenterium der dem Duodenum benachbarten Schlingen.

6. Versuch: Beobachtung 13 Tage nach der Infektion (mit Bacillen vom Typus bovinus).

Mikroskopisch: Die zu genauerer Untersuchung gewählte Stelle zeigt folgendes: Eine Arterie (2) und eine Vene, beide gestreckt, verlaufen parallel miteinander, verbunden durch ein Netzwerk neugebildeter Capillaren. An die Vene schließt sich auf der der Arterie abgewandten Seite ein Tuberkel mit trübem Zentrum, umsponnen von einem Capillarnetz, das mit dem zuerst erwähnten zusammenhängt; im Tuberkel selbst keine Capillaren sichtbar. Die Capillaren teils schnell, teils langsam durchströmt; die Arterienströmung rasch, die Venenströmung etwas langsam. Eine kleine Ekchymose in größter Entfernung vom Tuberkel. Keine Stasecapillaren.

Reaktionsversuch mit Sublimatlösung: nach 3 Minuten Verlangsamung der Strömung, einige Stasecapillaren und eine Ekchymose treten auf. Die Arterie hat ihre ursprüngliche Weite behalten. Nach etwa 10 Minuten ist die Stase allgemein, nur in der Arterie und Vene noch stark verlangsamter Strom. Mehrere Ekchymosen. Unter Berieselung mit Kochsalzlösung bleibt die Capillarstase bestehen, die Ekchymosen werden größer.

Berieselung des unveränderten Mesenteriums einer entfernt gelegenen Dünndarmschlinge mit Sublimatlösung: Nach 19 Minuten starke Verengerung der Arterie, vollständige Entleerung der Capillaren, das Venenblut steht still. Dieser Zustand bleibt bei längerer Berieselung mit Kochsalzlösung bestehen.

7. Versuch: Beobachtung 14 Tage nach der Infektion (mit Bacillen vom Typus bovinus).

Mikroskopisch: Von zwei eng benachbarten, normal durchströmten Gefäßen (Arterie 3, Vene 2) geht je ein leicht geschlängelter Ast aus, der sich weiter verzweigt bis an einen ovalen, am einen Pol scharf, am anderen undeutlich begrenzten Zellhaufen heran, der von einem Arterienast und von Venenästchen durchzogen ist; er ist umgeben von einem teils engmaschigen, teils weiten Capillarnetz, das sich in die entferntere Nachbarschaft fortsetzt und sehr langsam durchströmt ist. Die Venenästchen sind von extravasierten Leukocyten umgeben. Während der gut einstündigen Beobachtung bleibt die Strömung unverändert.

Reaktionsversuch mit Sublimatlösung: Sofortige Entleerung der Arterienäste und Capillaren, die sich während der 5 Minuten langen Einwirkung der Lösung hält. Nach Übergang zur Berieselung mit Kochsalzlösung tritt rasch allgemeine Erweiterung und Stase ein.

In Schnittpräparaten sind die Bacillen sehr spärlich.

8. Versuch: Beobachtung 25 Tage nach der Infektion.

Mikroskopisch: Makroskopisch eben sichtbaren grauen Fleckchen entsprechen meist undeutlich begrenzte, oft im Zentrum trüb aussehende Zellhaufen; sie liegen in einem sehr weitmaschigen Capillarnetz, und zwar so, daß die Capillaren durch die Randpartien der Knötchen hindurchziehen. Die Capillaren sind teils schnell, teils langsam durchströmt, sie gehen von schnell durchströmten geschlängelten Mesenterialgefäßen aus. Während des Versuches treten am Rande eines Tuberkels Ekchymosen auf, die sonst, ebenso wie Stasecapillaren, fehlen.

Reaktionsversuch mit Suprareninlösung 1 : 2000 an einem scharf hervortretendem Tuberkel nahe einer Arterie (1) und einer Vene (1 +) mit schnellem Strom. Nach 3 Minuten beginnt zunächst in einzelnen Capillaren Stase und breitet

Generated on 2019-10-04 22:00 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

sich dann aus. Nach 4 Minuten Arterie leicht erweitert, Strömung stark verlangsamt.

Während der nun folgenden Berieselung mit Kochsalzlösung stellte sich die Strömung nicht wieder her.

9. Versuch: Beobachtung 25 Tage nach der Infektion.

Mikroskopisch: Im ganzen derselbe Befund wie beim vorhergehenden Tiere; die kleinsten Tuberkel sind nicht von Capillaren durchzogen, sondern berühren nur Capillaren oder liegen ganz entfernt von solchen. Auch kleinste Tuberkel sind im Zentrum leicht getrübt.

Reaktionsversuch mit Sublimatlösung an einer Stelle mit Tuberkel und einem in mittlerer Geschwindigkeit durchströmten Capillarnetz, das von leicht geschlängelten und leicht verlangsamt durchströmten Gefäßchen ausgeht. Nach 3 Minuten bewegen sich im Venenblut in regelmäßigen Abständen kleine weiße Pfröpfe. Nach 4 Minuten deutliche Stromverlangsamung in einzelnen Venenästchen; die Capillaren anscheinend leicht verengt. Nach 5 Minuten die erste Stasecapillare. Nach 7 Minuten Arterie verengt, die Stase wird allgemein.

Flächenpräparat: Das mesenteriale Bindegewebe an Zellen vermehrt. Die Zahl der Capillaren nicht sehr beträchtlich, geringer als bei den früheren Tieren. Die Tuberkel sehr zahlreich, scharf begrenzt, z. T. unter sich verschmolzen, nur ein kleiner Teil der größeren von Capillaren durchzogen. Sehr vereinzelte Bacillen in den Knötchen.

10. Versuch. 1. Beobachtung 7 Tage nach der Infektion.

Makroskopisch: Eine mäßige Anzahl von grauen Knötchen im Mesenterium der Duodenalschlinge, die größten gut mohnkorngroß. Schon beim ersten Blick auf die heraustretende Schlinge sieht man Ekchymosen in der Nähe von Knötchen.

Mikroskopisch: Die im Zentrum trüben Knötchen sind von einem Netz sehr weiter, teils langsam durchströmter, teils mit stillstehendem Blut versehener Capillaren umgeben; in der weiteren Umgebung weist das Mesenterium keine Capillaren auf. Während der Beobachtung treten Stasecapillaren und Ekchymosen auf.

Reaktionsversuch mit Sublimatlösung an einer Stelle ohne neugebildete Capillaren, entfernt von Tuberkeln, mit einer rasch durchströmten Arterie (1 +). Nach 4 Minuten geringe Verengerung der Arterie; eine benachbarte etwas größere Arterie segmentär verengt. Nach 10 Minuten Stase. Versenkung der Darmschlinge, Naht.

2. Beobachtung 27 Tage nach der Infektion.

Das Mesenterium der infolge von partieller Verwachsung nur z. T. heraustretenden Schlinge diffus getrübt und etwas verdickt. Es fallen einzelne größere käsige Knötchen auf.

Mikroskopisch: Zellen des mesenterialen Bindegewebes stark vermehrt, an mehreren Stellen zu nicht scharf abgesetzten Häufchen gruppiert. Überall ein Netz enger, teils schnell, teils langsam durchströmter Capillaren, die spärlicher sind, als bei den früheren Tieren. Keine Stasecapillaren. Keine Ekchymosen. Es wird nun eine entfernt vom Duodenum gelegene Dünndarmschlinge herausgeholt und ihr Mesenterium untersucht: Viele kleinste scharf begrenzte Tuberkel, die einen capillarfrei, die anderen mit Capillaren in der Randpartie.

Reaktionsversuch mit Sublimatlösung an einer Stelle des Dünndarmmesenteriums, wo ein Venenästchen über einen Tuberkel hinwegzieht und in einiger Entfernung von diesem in ein weitmaschiges Capillarnetz übergeht. Ein in der Nähe gelegenes Gefäßpaar etwas langsam, die Capillaren rasch durchströmt. Nach 1 Minute Verlangsamung des Venen-, und bald auch des Capillarstromes. Nach 2 Minuten Stase in einzelnen Capillaren. Nach 6 Minuten Stase allgemein.

Generated on 2019-10-04 22:00 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Sektionsbefund: Zahlreiche eben sichtbare bis fast stecknadelkopfgroße käsige Tukerkel in der Darmserosa und im Netz. Leber, Milz, Lungen frei von Tuberkeln.

Flächenpräparat: Derselbe Befund wie beim vorigen Tier, doch keine Bacillen nachweisbar. Keine Riesenzellen.

In der ersten Versuchsreihe ist die die Tuberkelbacillen in feiner Verteilung enthaltende Flüssigkeit mit einem weichen Pinsel auf das Duodenalmesenterium aufgetragen worden. Aus den Protokollen heben wir im folgenden das wichtigste hervor.

Schon nach 2 Tagen sind die ersten feinsten Knötchen sichtbar gewesen, bestehend aus vorwiegend einkernigen Leukocyten, wie sie auch diffus das mesenteriale Bindegewebe durchsetzten. Die Strombahn war zu dieser Zeit weit, langsam durchströmt, die geschlängelten Gefäßchen hatten erst in geringem Grade Capillaren aus sich hervorgehen lassen, in denen hier und da das Blut stillstand und aus denen stellenweise rote Blutkörperchen ausgetreten waren.

Beträchtlicher ist die Zahl der Knötchen nach 4 Tagen gewesen, auch die Größe vieler hatte zugenommen, die Capillarneubildung war stärker geworden, nicht minder die Durchsetzung des mesenterialen Bindegewebes mit Leukocyten, von denen die polymorphkernigen bereits Zerfallsveränderungen zeigten. Auch viele Tuberkel enthielten in ihrem Inneren neugebildete Capillaren, in denen das Blut nicht selten stille stand; eine Anzahl der Tuberkel war bereits im Zentrum getrübt. In den geschlängelten Gefäßchen des Mesenteriums floß das Blut noch immer verlangsamt; Stasecapillaren und Ekchymosen waren selten. Die fixen Zellen waren zu dieser Zeit deutlich vergrößert, aus ihnen und aus Leukocyten waren die Knötchen aufgebaut.

6 Tage nach der Infektion haben wir einen Doppeltuberkel beschrieben, der in seinen beiden Hälften ein (neugebildetes) Capillarnetz besaß, das mit benachbarten Venen und einer kleinsten Arterie zusammenhing.

Noch auffälliger war die Capillarversorgung der Tuberkel in dem folgenden, ebenfalls 6 Tage nach der Infektion gewonnenem Präparat: hier war ein größerer Tuberkel von einem eigenen, neugebildeten Capillarnetz durchzogen, das einen arteriellen Zufluß und zwei venöse Abflüsse, alle drei ebenfalls neugebildet, besaß. Wie in Präparaten aus früherer Zeit waren auch hier im Bereich des Tuberkels Ekchymosen vorhanden. Das mesenteriale Bindegewebe war 6 Tage nach der Infektion noch stark mit Leukocyten durchsetzt. Die aus einkernigen Zellen zusammengesetzten Tuberkel waren zahlreich, teils capillarhaltig, teils capillarfrei und in capillarfreier Umgebung gelegen.

11 Tage nach der Infektion war die Capillarneubildung und die Durchsetzung des mesenterialen Bindegewebes mit Leukocyten noch

Generated on 2019-10-04 22:00 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

stärker. Nur in ihrem peripherischen Teil waren die Tuberkel mit einem Kranz neugebildeter Capillaren versehen, in dessen Bereich Ekchymosen vorkommen konnten. Die zum Teil sehr großen Tuberkel waren nicht selten im Zentrum getrübt.

Von dem folgenden Stadium, 13 Tage nach der Infektion, ist hervorzuheben, daß die Gefäßchen nun nicht mehr geschlängelt, sondern gestreckt und nicht mehr verlangsamt durchströmt waren; in den Capillaren wechselte die Geschwindigkeit der Strömung. Die vorher zahlreichen Stasecapillaren fehlten; es war im Gegensatz zu früheren Zeiten, wo sie häufig waren, nur eine kleine Ekchymose vorhanden. Der beobachtete zentral getrübte Tuberkel war wieder umsponnen von einem Capillarnetz, im Innern frei von Capillaren.

Im wesentlichen derselbe Befund ist am 14. Tage erhoben worden.

Aus den Beobachtungen am 25. Tage ist hervorzuheben, daß das Netzwerk neugebildeter Capillaren in dem an fixen Zellen vermehrten mesenterialen Bindegewebe nun bedeutend weitmaschiger war, als zu früheren Zeiten; meist nur durch die Randteile von Tuberkeln zogen Capillaren hindurch. Auch auf diesem Stadium war die Strömung in den Gefäßchen schnell, die in den Capillaren teils schnell, teils langsam. Stasecapillaren und Ekchymosen fehlten auch hier. Ein 2. Versuch an einem vor 27 Tagen infizierten Mesenterium bestätigte diese Beobachtungen; bei demselben Tiere waren 7 Tage nach der Infektion die Ekchymosen nahe den Knötchen zahlreich gewesen.

Mit der größeren Zeitdauer seit der Infektion sind die Tuberkel schärfer begrenzt worden.

Was die Bacillen anbetrifft, so enthielten die bereits am 2. Tage sichtbar gewesenen Knötchen bald zahlreiche, bald spärliche Bacillen, doch fanden sich solche, so kurze Zeit nach der Infektion, auch an ganz unveränderten Stellen des Mesenteriums. Auch nach 4 Tagen wechselte der Bacillengehalt der Knötchen; außerhalb der Knötchen, in dem diffusen Zellinfiltrat, waren an der einen Stelle Bacillen nachweisbar, an der anderen nicht. Auffällig gering war die Zahl der Bacillen und kleinsten Bacillenhäufchen in dem 6 und in dem 14 Tage nach der Infektion gewonnenen Mesenterium. Noch auffälliger ist die Beobachtung, daß zwar in dem 25 Tage nach der Infektion gewonnenen Präparat Bacillen, wenn auch sehr vereinzelte, in den Tuberkeln nachweisbar gewesen sind, daß sie aber 27 Tage nach der Infektion in den — ausschließlich kleinen — Tuberkeln des Flächenpräparates vermißt wurden.

In bezug auf den Ausfall der Versuche, in denen wir die Reaktion der alten und der neugebildeten Gefäßchen und Capillaren gegen einen physikalischen Reiz — Kälte — und gegen chemische Reize — Suprarenin und Quecksilbersublimatlösung — geprüft haben, ist als vorwiegendes Ergebnis anzuführen, daß die Verengerung, die die genannten Reize

Generated on 2019-10-04 22:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

an einer normalen Strombahn hervorbringen, ausgeblieben und nach vorheriger Erweiterung der Strombahn und Verlangsamung des Blutstromes Stase durch Sublimatlösung stark verfrüht herbeigeführt worden ist, während die anderen Reize ebenfalls rasch Stase bewirkten, obwohl sie dazu in den bisher angewandten Zeiten gegenüber einer normalen Strombahn überhaupt nicht imstande sind. Nur im 7. Versuch (14 Tage nach der Infektion) und im 9. (25 Tage nach derselben) ist auf Sublimat eine Verengerung aufgetreten, im 9. Versuch verspätet, bei schon beginnender Capillarstase. —

Wenn wir auf diese Angaben vergleichend zurückblicken, so ergibt sich, daß die Wirkung des Eingriffes in zwei Perioden zerfällt.

In der ersten, vom frühesten Versuch, 2 Tage nach der Infektion, bis zum 5. Versuch, 11 Tage nach derselben, reichend, haben wir eine Erweiterung der Strombahn und Verlangsamung des Blutstromes, Extravasation von Leukocyten einerseits, Stasecapillaren und Ekchymosen andererseits festgestellt, ferner eine zunächst geringe, dann sehr beträchtliche Neubildung von Capillaren, die außerhalb und nach dem 3. Tage auch innerhalb der Tuberkel gelegen waren.

In der zweiten Periode, vom 13.—25. Tage nach der Infektion, war die Weite der Strombahn und die Geschwindigkeit der Blutströmung wieder der Norm angenähert, die extravasierten Zellen und die neugebildeten Capillaren außerhalb und innerhalb der Tuberkel weit spärlicher als vorher; Stasecapillaren und Ekchymosen haben gefehlt. Auch die Reaktion gegen künstliche Reize wich — allerdings nur in 2 der angestellten Versuche — weniger von der an einer normalen Strombahn auftretenden ab, als in der ganzen ersten Periode.

Zweite Versuchsreihe (Benetzung mit tuberkelbacillenhaltiger Flüssigkeit).

1. Versuch: Beobachtung $^3/_4$ Tage nach der Infektion.

Makroskopisch: Ein zwischen zwei großen mesenterialen Gefäßen liegender Abschnitt des Mesenteriums ist leicht getrübt.

Mikroskopisch: In diesem trüben Teil starke Zellvermehrung, in den übrigen Teilen nur geringe, am deutlichsten in der Nähe des Fettgewebes. Das Blut fließt in den Arterien und Venen verlangsamt.

Reaktionsversuch mit Suprareninlösung: Nach einer halben Minute Arterie (1) auf einen Moment verengt, sie wird dann wieder weit, eher erweitert. Nach einer Minute Verlangsamung des Arterien- und Venenstromes, nach $2^1/_2$ Minute Stillstand des Venenblutes, fast völliger Stillstand des Arterienblutes; Arterie 1 +. Nunmehr Berieselung mit Kochsalzlösung: Nach 6 Minuten beginnt in der Arterie und Vene die Strömung wieder, nach 8 Minuten ist sie wieder hergestellt, wenn auch etwas verlangsamt.

Flächenpräparat: Die vermehrten Zellen sind polymorphkernige Leukocyten. Von den präexistierenden Capillaren sieht man sehr zahlreiche Sprossen ins Mesenterium ausstrahlen und zugespitzt endigen. Venen geschlängelt, die Leukocyten im Venenblut vermehrt. An der Grenze einer Gruppe von Capillaren

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

und Capillarsprossen vereinzelte dichte, scharf begrenzte, vorwiegend aus mehrkernigen Zellen bestehende kleinste Zellhäufchen; die Capillaren und Sprossen derselben erstrecken sich an einer Stelle in die Randzone des Häufchens hinein.

In einem dieser Zellhäufchen eine Anzahl von Bacillen, sonst im Gewebe keine Bacillen.

2. Versuch: Beobachtung 1 Tag nach der Infektion.

Makroskopisch: In einigen Quadranten feinste weiße Pünktchen sichtbar.

Mikroskopisch: Annähernd gleichmäßige Zellvermehrung. Keine neugebildeten Capillaren. Eine Anzahl Venen geschlängelt, mit verlangsamtem Strom und vermehrten, stark verlangsamt bewegten randständigen Leukocyten.

Reaktionsversuch mit Suprareninlösung: Sehr bald tritt streckenweise Verengerung der Arterie (1) auf. Nach 2 Minuten starke Verlangsamung des Venenblutes, Arterie noch nicht verschlossen. — Berieselung mit Kochsalzlösung: Nach etwa 1 Minute ist die Arterie völlig verschlossen.

Flächenpräparat: Fixe Zellen vergrößert. Sehr zahlreiche polymorphkernige Leukocyten im Mesenterium, besonders zahlreich in der Umgebung der kleinen Venen. Hier und da Knötchen, teils allerkleinste, teils makroskopisch eben sichtbare. Die kleinsten bestehen aus den beiden genannten Zellarten, besonders aus polymorphkernigen Leukocyten, in dichter Lagerung. An den großen Knötchen kann man die beiden Zellarten nur an der Peripherie unterscheiden, während im Zentrum eine dichte, nicht zu analysierende Masse zu sehen ist. Grenze der Knötchen scharf. In ihrer Nähe sind die polymorphkernigen Leukocyten zahlreicher als in weiterer Entfernung.

In den kleinen Knötchen spärliche Bacillen; ein kleines gut durchsichtiges Knötchen ohne Bacillen. Im zentralen Teil einzelner großer Knötchen Bacillenhaufen. Außerhalb der Knötchen keine Bacillen.

3. Versuch: Beobachtung 3 Tage nach der Infektion.

Makroskopisch: Einzelne über hirsekorngroße käsige Knötchen.

Mikroskopisch: Zahlreiche Zellen vorwiegend um die geschlängelten Venen und im Bereich der neugebildeten Capillaren. Ein zentral trüb aussehender Zellhaufen nahe einem neugebildeten Capillarnetz, das von einer scharf begrenzten Strecke einer stark geschlängelten Vene ausgeht; ein Teil der neugebildeten Capillaren reicht in die peripherische Zone des Zellhaufens hinein, der im übrigen ganz in capillarfreiem Mesenterium liegt und selbst capillarfrei ist. Ähnlich liegen andere Zellhäufchen.

Reaktionsversuch mit Suprareninlösung nahe einem Knötchen: Nach 1 Minute Arterie erweitert, Strom in ihr und in der Vene verlangsamt. Nach 2 Minuten Strom in der Arterie und Vene umgekehrt. Nach $2^1/_2$ Minute Strom sehr träge, bei noch erweiterer Arterie. Kochsalzlösung: Nach $1^1/_2$ Minuten völlige Stase.

2. Reaktionsversuch an anderer Stelle: Nach 1 Minute an einer Strecke der Arterie Verengerung, nach knapp 2 Minuten Verlangsamung des Arterienstromes bei unveränderter Weite. Nach 4 Minuten Stase, bei sehr erweiterter Arterie. Die Stase des Berieselungsfeldes wird erst unter Kochsalzberieselung vollständig.

Flächenpräparat: Die polymorphkernigen Zellen sind zahlreicher als bei den bisherigen Tieren. Die fixen Zellen vergrößert und hier und da 2—3 kernig. Die Netze neugebildeter Capillaren gehen von den größeren Venen aus. In bezug auf die Knötchen kein Unterschied gegen den Befund bei den vorhergehenden Tieren.

Bacillen: Allerkleinste Knötchen mit Bacillen im Zentrum, etwas größere mit Bacillenhäufchen auch in der Peripherie; hier und da Bacillenhäufchen ohne Knötchenbildung.

Sektion: Auf der Serosa des Blinddarmes vereinzelte überhirsekorngroße graugelbliche Knötchen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

4. Versuch: Beobachtung 4 Tage nach der Infektion.

Mikroskopisch: Diffuse Zellvermehrung, im allgemeinen keine Knötchen Große Strecken des Mesenteriums frei von neugebildeten Capillaren. Zahlreiche kleine stark geschlängelte Venen im Mesenterium sind von etwas stärker vermehrten Zellen umgeben und weisen capilläre Sprossen auf, z. T. mit Stase. Andere stark geschlängelte, langsam durchströmte, mit vermehrten Randkörperchen versehene Venen sind von einem ganzen Netz neugebildeter Capillaren umgeben, die z. T. Stase, auch mit bereits entfärbtem Inhalte, aufweisen. Nahe einer solchen Vene ein erstes und nicht weit davon an der Kreuzungsstelle derselben mit einem Arterienast, der mit der zugehörigen Vene ebenfalls von einem Netz neugebildeter Capillaren umgeben ist, ein zweites tuberkelähnliches, mit Capillaren versehenes Zellhäufchen. — Überall Strömung langsam.

Reaktionsversuch mit Suprareninlösung in der Gegend des zweiten Knötchens: Bei 2 Minuten langer Berieselung keine Veränderung an der beobachteten Arterie, außer daß stellenweise leichte Einschnürung auftritt.

Flächenpräparat: Sehr starke und zwar ungleichmäßige Vermehrung der fixen Zellen; vereinzelte polymorphkernige Leukocyten und Lymphocyten eingestreut. Bäumchen neugebildeter Capillaren von Venchen ausgehend.

Von zwei kleinsten Knötchen, bestehend aus epithelioiden Zellen ohne deutliche Capillaren, enthält eines Bacillen, das andere keine. Ein größeres, im Zentrum etwas zerfallenes Knötchen enthält im Inneren zwei kleinste Fremdkörper, in deren Nähe Bacillen liegen. Bacillen auch im peripherischen Teil dieses Knötchens. Außerhalb der Knötchen keine Bacillen im Gewebe.

5. Versuch: Beobachtung 5 Tage nach der Infektion.

Makroskopisch: Hier und da mohnkorngroße gelbliche Knötchen.

Mikroskopisch: Im allgemeinen diffuse Zellvermehrung. Es kommen eben erkennbare trübe Fleckchen im Mesenterium vor; ein solches, von locker gelagerten Zellen umgeben, zwischen denen neugebildete Capillaren liegen, wird genauer untersucht. Die Capillaren dieses undeutlich begrenzten Zellhäufchens sind vorwiegend durchströmt, zum kleineren Teil besteht in ihnen Stase; sie gehen von einer stark geschlängelten durch das Knötchen hindurchverlaufenden Vene mit trägem Strom (1 +) aus, die eine gestreckt verlaufende Arterie, an der sich keine Capillaren gebildet haben, kreuzt. Im allgemeinen sind die Netze neugebildeter Capillaren auf umschriebene Strecken der Venen beschränkt, daselbst aber sehr beträchtlich, in Form eines Mantels um den betreffenden Abschnitt der stark geschlängelten Vene ausgebildet.

Während der Beobachtung tritt hier und da Stase in den Capillaren auf.

Flächenpräparat: Fixe Zellen stark vermehrt, dazwischen Lymphocyten; polymorphkernige Leukocyten sehr vereinzelt. Außer der beschriebenen circumscripten Capillarneubildung (in Form von Mänteln um Venenstrecken) kommt auch diffuse vor. Spärliche große Tuberkel mit großem trüben zentralen Teil und lockerer zelliger peripherischer Zone, zahlreiche kleine und allerkleinste Tuberkel. Durch die größeren Tuberkel ziehen die (neugebildeten) Capillaren hindurch, während die kleineren meist capillarfrei sind.

Bacillen: In den größeren Knötchen mit trübem, zerfallenen Zentrum Bacillen sowohl im Innern wie in der peripherischen Zone. In den übrigen Tuberkeln meist reichliche Bacillen. Zwei Zellhäufchen, die sich genau wie Tuberkel verhalten und sich gut durchmustern lassen, ohne Bacillen.

6. Versuch: Beobachtung 7 Tage nach der Infektion.

Makroskopisch: Das Mesenterium der Duodenalschlinge etwas milchig getrübt. Entlang den größeren Gefäßstämmchen sieht man bis fast stecknadelkopfgroße käsige Knötchen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Mikroskopisch: Stark vermehrte Zellen. Schneller Strom in den Arterien, verlangsamter in den geschlängelten Venen und in den Capillaren, auch den neugebildeten. Capillarneubildung ziemlich beträchtlich, als Mantel von einer Breite bis zu 60 Intervallen. Es kommen auch große Strecken ohne neugebildete Capillaren vor. Außer zahlreichen Zellhäufchen von undeutlicher Begrenzung finden sich scharf begrenzte bisweilen mit trübem Zentrum; sie berühren Gefäße oder umgreifen solche. Die Tuberkel sind vielfach von Capillaren durchzogen, die von Venen oder von Capillaren des angrenzenden Fettgewebes ausgehen. Es kommen vereinzelte Tuberkel auch in capillarfreien Mesenterialgebieten vor.

Reaktionsversuch mit Sublimatlösung an einem von (neugebildeten) Capillaren durchzogenen, nicht ganz scharf begrenzten, zentral trüben Tuberkel, der eine Arterie ($1^1/_2$) und eine — fast gestreckte, schnell durchströmte — Vene (2) umgreift. Ohne daß sich die Weite der beiden Gefäße ändert, tritt nach 3 Minuten nahe dem Tuberkel in einer Capillare Stase, treten ferner 2 Ekchymosen auf. Nach 4 Minuten Stase in mehreren Capillaren. Nach 5 Minuten Arterie 1 +, die meisten Capillaren im Tuberkel mit Stase; viele kleine Ekchymosen. Nach 7 Minuten Stase in den Capillaren fast allgemein; Arterie $1^1/_2$. Nach 8 Minuten mißt die Arterie wieder 1 +, das Blut fließt nur noch in den größeren Gefäßen.

Flächenpräparat: Vermehrte fixe Zellen und Lymphocyten im Mesenterium. Capillarneubildung sehr beträchtlich, vorwiegend als Mantel um die Gefäße. Im Bereich dieses Capillarmantels auch zahlreiche polymorphkernige Zellen, ferner eine Anzahl undeutlich begrenzter Tuberkel, auch kleinster. Größere Tuberkel mit geringen Zerfallsveränderungen der Zellen im Zentrum und mit Capillaren (neugebildeten) in der peripherischen Zone.

Bacillen: Sehr zahlreiche Knötchen lassen Bacillen vermissen, andererseits finden sich Tuberkel, auch kleinste, mit einer großen Zahl von Bacillen. Ein großer länglicher Tuberkel mit geringen Zerfallsveränderungen im zentralen Teil enthält 6 Bacillenhäufchen; in seiner Nähe zwischen (vermehrten) Spindelzellen kleinere Bacillenhäufchen.

Sektion: Im Mesenterium des Blinddarmes ein hanfkorngroßes käsiges Knötchen.

7. Versuch: Beobachtung 7 Tage nach der Infektion.

Makroskopisch: Im Duodenalmesenterium ein über stecknadelkopfgroßer und zwei mohnkorngroße Tuberkel, davon einer im Fettgewebe.

Mikroskopisch: Um die größeren Gefäße herum ein bis 2 mm breiter Saum eines dichten Netzes neugebildeter Capillaren. Nahe am Fettgewebe zwei kleine Zellhäufchen, durchzogen von Capillaren.

Flächenpräparat: Vermehrung der fixen Zellen, besonders stark um die größeren Gefäße im Bereich des Mantels neugebildeter Capillaren. Spärliche Lymphocyten, ganz vereinzelte polymorphkernige Zellen. Das Netz neugebildeter Capillaren äußerst dicht. Mäßig zahlreiche größere bis kleinste Tuberkel, häufig scharf begrenzt. Die größeren z. T. mit Zerfallsveränderungen im Zentrum und mit leicht konzentrischer Anordnung der spindeligen Zellen im peripherischen Teil; in diesem kommen Capillaren vor, solche durchziehen auch die kleinsten Knötchen.

Bacillen: Tuberkel von gleichem Aussehen und verschiedener Größe enthalten teils Bacillen, teils sind sie frei von solchen. Nahe einem sehr kleinen Tuberkel mit wenigen verstreuten Bacillen ein Bacillenhäufchen in einer undeutlich ausgebildeten Riesenzelle. Im übrigen keine Bacillen außerhalb von Tuberkeln.

Sektion: Einzelne submiliare Tuberkel auf der Blinddarmserosa.

8. Versuch: Tod 8 Tage nach der Infektion.

Flächenpräparat: Die vermehrten fixen Zellen im Mesenterium sind stark deformiert, desgleichen ihre Kerne; in zahlreichen ist der Kern zu Chromatin-

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-10-04 22:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

körnchen zerfallen. Die Neubildung von Capillaren ist weniger stark als beim vorigen Tier. Ziemlich zahlreiche Tuberkel von verschiedener Größe, scharf begrenzt, ohne Zerfallsveränderungen, außer daß die fixen Zellen, die sich in ihnen finden, wie außerhalb der Tuberkel deformiert sind und deformierte, z. T. in Chromatinkörnchen zerfallende Kerne aufweisen.

Bacillen: Im zentralen Teil großer dichter Tuberkel mit scharfer Begrenzung ein oder mehrere Bacillenhaufen, in der peripherischen Zone derselben sehr zahlreiche verstreute Bacillen; solche auch in der Nachbarschaft auf eine gewisse Entfernung, ohne daß Knötchenbildung angedeutet wäre. Auch in mittelgroßen Tuberkeln von scharfer Begrenzung kommen mehrere Bacillenhäufchen vor. Von den kleinsten, ebenfalls scharf begrenzten Tuberkeln enthalten die einen zahlreiche Bacillen, die anderen, bei gleichem Aussehen, keine. Es kommen kleinste Tuberkel mit zählbaren Zellen vor, die ein ganzes Bacillenhäufchen einschließen; einmal sieht ein solcher Tuberkel einer Riesenzelle ähnlich. Einmal wird auch ein Knötchen gefunden, das einen Fremdkörper (Gazepartikel) und zugleich zahlreiche Bacillen enthält. — In größerer Entfernung von Knötchen werden nur an einer Stelle mehrere Bacillen gefunden.

Sektion: Vereinzelte übermohnkorngroße käsige Knötchen auf einzelnen Darmschlingen.

9. Versuch: Beobachtung 8 Tage nach der Infektion, bei der das Mesenterium mehrmals mit einer Nadel durchstochen worden ist.

Makroskopisch: Eine Anzahl eben sichtbarer Knötchen.

Mikroskopisch: Es wird ein Tuberkel eingestellt nahe einer Arterie (1) und einer Vene (etwas über 1). Die Arterie ist leicht, die Vene stark verlangsamt durchströmt, beide stark geschlängelt. Von diesen Gefäßen geht ein Netz neugebildeter Capillaren aus, das sich im allgemeinen an die Grenzzone des Tuberkels hält, ihn aber auch mit einigen Maschen durchzieht.

Reaktionsversuch mit Sublimatlösung: Nach 2 Minuten Zunahme der Verlangsamung. Nach 4 Minuten hier und da Stase in Capillaren. Nach 7 Minuten ist die Stase vollständig. Die Arterie hat sich nicht verengt.

10. Versuch: Beobachtung 3 Wochen nach der Infektion.

Makroskopisch: Das Mesenterium der Duodenalschlinge sieht trüb aus; in einzelnen Sektoren kleine graue Knötchen.

Mikroskopisch: Sehr große Tuberkel sind im Zentrum trübe, zerfallen und enthalten in der lockeren peripherischen Zone Capillaren. Weit zahlreicher sind die kleinen Tuberkel; auch sie sind z. T. im Zentrum zerfallen und daselbst frei von Capillaren, während ihre zellreiche, scharf begrenzte peripherische Zone spärliche Capillaren enthält.

Reaktionsversuch mit Suprareninlösung: Nach 30 Sekunden Verschluß einer kleinen Arterie in der Nähe eines Tuberkels.

Das Tier stirbt; während des Sterbens treten rasch zahlreiche Stasecapillaren auf. Eine Verengerung der Arterien bleibt aus.

Flächenpräparat: Die fixen Zellen zahlreich (vermehrt); dazwischen ebenfalls ziemlich zahlreiche Lymphocyten und spärliche polymorphkernige Zellen. Capillarneubildung stark, aber bei weitem nicht maximal; wo keine Tuberkel vorhanden sind, relativ wenige Capillaren. Die Tuberkel bestehen vorwiegend aus einkernigen, epithelioiden Zellen; das oben beschriebene Verhalten der Capillaren zu bestätigen. — Bacillen finden sich nirgends.

Sektion: Auf der Blinddarmserosa zahlreiche tautropfenartige Knötchen.

In der zweiten Versuchsreihe ist die die Tuberkelbacillen in feiner Verteilung enthaltende Flüssigkeit auf das Duodenalmesenterium aufgeträufelt und daselbst zwei Minuten gelassen worden.

Generated on 2019-10-04 22:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Wir haben in dieser Reihe von Versuchen die Beobachtung bereits $^3/_4$ Tage nach der Infektion begonnen und schon so bald den ersten Anfang von Capillarneubildung in Form zahlreicher spitz endigender, noch nicht zu Arkaden verbundener Sprossen festgestellt; desgleichen die Verlangsamung der Blutströmung in den geschlängelten Gefäßen und die starke Durchsetzung des mesenterialen Bindegewebes mit polymorphkernigen Leukocyten. Auch die kleinsten, bereits scharf begrenzten Zellhäufchen sind schon in geringer Zahl nachweisbar gewesen. Nach einem Tag, zu einem Zeitpunkt, den wir in der ersten Versuchsreihe ebenfalls noch nicht berücksichtigt haben, wurde ein ähnlicher Befund erhoben, doch fehlte noch die Capillarneubildung; die fixen Zellen fielen bereits durch Vergrößerung auf. Von den scharf begrenzten Knötchen waren die größeren im Zentrum bereits trüb, die daselbst befindlichen Zellen unkenntlich.

3 Tage nach der Infektion waren an einem Teil der fixen Zellen außer der Vergrößerung (amitotisch) vermehrte Kerne als Zeichen der im Gange befindlichen Hyperplasie nachzuweisen. Nunmehr handelte es sich bereits um ganze Netze von den Venen ausgehender neugebildeter Capillaren, die z. T. in die peripherische Zone der Tuberkel hineinreichten. Wie bisher waren diese aus vergrößerten und vermehrten fixen Zellen und aus polymorphkernigen Leukocyten, die auch außerhalb der Tuberkel das mesenteriale Bindegewebe durchsetzten, aufgebaut.

Nach 4 Tagen haben sich einige Abweichungen herausgestellt. Zwar war wie bisher die Strömung noch verlangsamt, aber die extravasierten weißen Blutkörperchen waren nur spärlich. Während wir bisher Stasecapillaren nicht zu erwähnen gehabt haben, sind solche nun im Netz der neugebildeten Capillaren reichlich vorhanden gewesen. Und wenn die Tuberkel bisher höchstens in ihrer peripherischen Zone Capillaren aufwiesen, sind nun neben capillarfreien solche vorhanden, die von Capillaren durchzogen sind.

Am 5. Tage ist ungefähr derselbe Befund erhoben worden; hier sind es die größeren Tuberkel gewesen, die von neugebildeten Capillaren durchzogen waren; in einem Teil derselben bestand Stase, die auch hier und da während der Beobachtung auftrat.

Vom 6. Versuch, 7 Tage nach der Infektion, ist hervorzuheben, daß die Strömung nur noch in den Venen und Capillaren, alten wie neugebildeten, verlangsamt, dagegen in den Arterien schnell war. Neben capillarfreien Tuberkeln fehlten von Capillaren durchzogene nicht. Im Gegensatz zu den beiden vorhergehenden wies das Präparat zahlreiche polymorphkernige Leukocyten im Bereich der sehr reichlich neugebildeten Capillaren auf. Die fixen Zellen waren stark vermehrt. Ein zweiter Versuch am selben Termin ergab im wesentlichen eine Bestätigung, doch waren hier die polymorphkernigen Leukocyten, wie auch die Lymphocyten, sehr spärlich.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

8 Tage nach der Infektion war die Capillarneubildung geringer als zu früherer Zeit; außerdem waren die Zerfallsveränderungen an einem Teil der vermehrten fixen Zellen des mesenterialen Bindegewebes innerhalb und außerhalb der Tuberkel auffällig. Bei einem zweiten am 8. Tage nach der Infektion vorgenommenen Versuche ist ein Tuberkel genauer beobachtet worden, der im allgemeinen nur von Capillaren umgeben und außerdem von einigen durchzogen war.

3 Wochen nach der Infektion enthielten sowohl die großen, im Zentrum zerfallenen Tuberkel, als die kleinen, übrigens zum Teil ebenfalls zentral zerfallenen Tuberkel spärliche Capillaren nur im peripherischen Teil. Während des nach einer Berieselung mit Suprareninlösung eingetretenen Sterbens des Tieres trat in zahlreichen Capillaren Stase auf.

Die Reaktion der alten Gefäße und Capillaren und der neugebildeten Capillaren haben wir wieder mit Suprarenin- oder Sublimatlösung geprüft. $^3/_4$ Tage nach der Infektion verengte sich zwar auf Suprarenin die Arterie, aber, im Gegensatz zum Verhalten einer normalen Arterie, nur auf ganz kurze Zeit, darauf stellte sich Erweiterung der Strombahn, Verlangsamung des Blutstromes und partielle Stase ein, bei rascher Wiederherstellung der Strömung nach dem Vertauschen der Suprarenin- mit Kochsalzlösung. Etwas mehr dem normalen Verhalten angenähert war die Reaktion 1 Tag nach der Infektion, hier verschloß sich die Arterie, aber verzögert und nachdem sie sich vorher statt gleichmäßig streckenweise, segmentär verengt hatte. Auch 3 Tage nach der Infektion war wenigstens bei dem einen der beiden vorgenommenen Reaktionsversuche als erste Wirkung der Suprareninberieselung die Arterie auf eine Strecke verengt, später und im anderen Versuche sofort trat Erweiterung und Verlangsamung mit Ausgang in Stase ein, und zwar erst nach Übergang zur Berieselung mit Kochsalzlösung.

4 Tage nach der Infektion blieb die Verengerung auf Suprarenin aus, außer daß sich die Arterie stellenweise leicht einschnürte.

Am 7. und 8. Tage nach der Infektion ist das Verhalten gegen Sublimatlösung geprüft worden. Unter Ausbleiben der Verengerung stellte sich die Stase stark verfrüht ein. Dagegen verengte sich 3 Wochen nach der Infektion auf Suprareninlösung eine kleine Arterie nahe einem Tuberkel; im Tode blieb der sonst eintretende Verschluß der Arterien und Capillaren aus.

In bezug auf die Bacillen sei folgendes zusammengestellt. In den beiden ersten Versuchen haben wir Bacillen nur in Knötchen gefunden; ein Knötchen im 2. Versuch ist bacillenfrei gewesen. Im 3. Versuch sind Bacillenhäufchen aufgefallen, um die sich keine Knötchen gebildet hatten. In den Knötchen lagen die Bacillen zentral, handelte es sich um größere, auch im peripherischen Teil. In den Versuchen am 4. und 5. Tage haben

Generated on 2019-10-04 22:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

sich Zellhäufchen von gleichem Aussehen wie mit Bacillen versehene gefunden, die keine Bacillen enthielten; die Bacillen lagen sowohl im zentralen als im peripherischen Teil der Tuberkel. Auch vom 6. und 7. Versuch — Beobachtung nach 7 Tagen — ist hervorzuheben, daß die Knötchen teils Bacillen enthielten, teils nicht; nur nahe mit Bacillen versehenen Tuberkeln kamen Bacillen auch im knötchenfreien mesenterialen Bindegewebe vor. Derselbe Befund ist am 8. Tage erhoben worden, während im letzten Versuch, 3 Wochen nach der Infektion, Bacillen überhaupt nicht nachweisbar gewesen sind. —

Ein vergleichender Rückblick auf die zweite Versuchsreihe lehrt, daß zwei Perioden der Wirkung des Eingriffes zu unterscheiden sind, von denen jede 5 Versuche umfaßt.

In der ersten, von der 18. Stunde bis zum 5. Tage reichenden, haben wir eine schwere Alteration der Strombahnweite und Strömungsgeschwindigkeit im Sinne einer Erweiterung und Verlangsamung festgestellt, verbunden mit Extravasation von Leukocyten; gleichzeitig Neubildung von Capillaren, die vom 4. Tage ab auch in den Tuberkeln vertreten waren. Schon zu dieser Zeit sind die extravasierten polymorphkernigen Zellen spärlich, dagegen haben Stasecapillaren und Ekchymosen, vorher nicht beobachtet, am 4. und 5. Tage nicht gefehlt.

In der zweiten Periode, vom 7. Tage bis zum Ende der 3. Woche reichend, war die Strömung und Strombahnweite nur noch gering alteriert, insbesondere der Arterienstrom wieder schnell. Nur in dem einen der beiden am 7. Tage nach dem Eingriff vorgenommenen Versuche sind noch extravasierte weiße Blutkörperchen beobachtet worden. Stase und Ekchymosen waren nicht mehr festzustellen. Die Zahl der neugebildeten Capillaren hat in der 2. Periode abgenommen.

In bezug auf das Verhalten bei den Reaktionen gegen künstliche Reize ist hervorzuheben, daß in den ersten Versuchen, die zu besonders früher Zeit angestellt worden sind, die Kontraktionsfähigkeit auf Suprarenin, wenn auch in pathologischer Form erhalten war, dasselbe in abnehmendem Maße ist aber auch noch vom 3. und 4. Tage zu berichten gewesen. Erst nach 3 Wochen ist wieder eine kleine Arterie beobachtet worden, die sich auf Suprarenin verengte; dazwischen am 7. und 8. Tage wurde auf Sublimat die durch Ausbleiben der Verengerung und sehr verfrühten Eintritt der Erweiterung und Stase charakterisierte stark abweichende Reaktion konstatiert.

Dritte Versuchsreihe (Injektion tuberkelbacillenhaltiger Flüssigkeit in die Bauchhöhle).

1. Versuch: Beobachtung 1 Tag nach der Injektion.

Flächenpräparat (Netz): Die fixen Zellen liegen in den gewöhnlichen Abständen, sind nicht vermehrt. Das Netz ist nicht ganz gleichmäßig mit poly-

Generated on 2019-10-04 22:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

morphkernigen Zellen durchsetzt, am dichtesten in der nächsten Umgebung der Gefäße. Ziemlich zahlreiche, im (gefärbten) Präparat z. T. mit unbewaffnetem Auge eben erkennbare, scharf begrenzte Häufchen polymorphkerniger Leukocyten, z. T. locker, z. T. so dicht, daß im Zentrum keine Einzelheiten mehr zu erkennen sind. Die Zellhäufchen stehen in keiner Beziehung zu den Gefäßen und sind wie ihre Umgebung capillarfrei. Nirgends Capillarneubildung nachweisbar.

Bacillen: Sowohl die lockeren als die dichten, scharf begrenzten Zellhäufchen enthalten spärliche Bacillen. Außerhalb der Zellhäufchen ganz vereinzelte Bacillen.

2. Versuch: Beobachtung 2 Tage nach der Injektion.

I. Flächenpräparat (Netz): Die fixen Zellen stellenweise abnorm groß, anscheinend vermehrt; einmal eine Mitose. Sehr starke, aber ungleichmäßige Durchsetzung mit polymorphkernigen Zellen; außerdem kommen teils undeutlich, teils scharf begrenzte Zellhäufchen vor, einzelne mit (neugebildeten) Capillaren an der Peripherie. Im ganzen sind zahlreiche neugebildete Capillaren vorhanden.

Bacillen: Die Zellhäufchen sind vorwiegend bacillenfrei; im diffusen Infiltrat ganz spärliche Bacillen.

II. Flächenpräparat (Dünndarmmesenterium): Infiltration mit polymorphkernigen Zellen, aber weit geringer als im Netz, vorwiegend circumvasculär. Stellenweise Andeutung von Knötchenbildung; ein scharf begrenzter, schon mit unbewaffnetem Auge sichtbarer Tuberkel. Ziemlich starke Capillarneubildung.

Bacillen: Nur in dem distinkten Tuberkel Bacillen.

3. Versuch: Beobachtung 2 Tage nach der Injektion.

Mikroskopisch (Mesenterium der Duodenalschlinge): Langsame Strömung in erweiterter Strombahn. Vermehrte Zellen. Einige ältere Ekchymosen.

Reaktionsversuch mit Suprarenin: Nach 30 Sekunden Venenstrom stärker verlangsamt. Nach 45 Sekunden Arterie (Ausgangsmaß 2) auf 1 verengt, Venenstrom stärker verlangsamt. Nach $1^1/_4$ Minuten Arterie verschlossen, Venenblut steht still.

Flächenpräparat (Duodenalmesenterium): An einzelnen Stellen neugebildete Capillaren. Spärliche Häufchen polymorphkerniger Leukocyten in der nächsten Nähe von Gefäßen.

4. Versuch: Beobachtung 4 Tage nach der Injektion.

Sektionsbefund: In der Blinddarmserosa und im Netz mehrere bis hirsekorngroße trübe Knötchen. In der Dünndarmserosa einige eben sichtbare graue Knötchen.

I. Flächenpräparat (Netz): Die fixen Zellen vermehrt. Sehr dichte Durchsetzung mit Lymphocyten, besonders als Mantel um die Gefäße. Polymorphkernige Zellen ganz spärlich. Scharf umschriebene Häufchen von Lymphocyten ohne Capillaren. Nirgends sichere Capillarsprossen.

Bacillen: Ganz vereinzelte Bacillen außerhalb der Zellhaufen.

II. Flächenpräparat (Dünndarmmesenterium): Die fixen Zellen allgemein vermehrt. Die makroskopisch sichtbar gewesenen Knötchen bestehen aus Lymphocyten; ebenso sind allerkleinste Zellhäufchen zusammengesetzt. Capillarneubildung, stellenweise gering, an anderen Stellen stärker. In den Knötchen keine Capillaren.

Bacillen: Die größeren Knötchen enthalten mehr oder weniger zahlreiche Bacillen; die mikroskopisch kleinen Knötchen teils bacillenfrei, teils mit Bacillen im Innern oder am Rande.

5. Versuch: Beobachtung 7 Tage nach der Injektion.

Sektionsergebnis: Im Netz ein über hirsekorngroßes und ein kleineres käsiges Knötchen.

I. Flächenpräparat (Netz): Durchsetzung mit nicht sehr zahlreichen Lymphocyten, spärlicheren als beim vorigen Tier. Wenig polymorphkernige

Generated on 2019-10-04 22:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Zellen im Gewebe. Zahlreiche sowohl diffus begrenzte als scharf abgesetzte Zellhäufchen. Keine deutliche Capillarneubildung nachweisbar. Die Zellhäufchen capillarfrei.

II. Flächenpräparat (Dünndarmmesenterium): Fixe Zellen vermehrt, eine Mitose. Keine polymorphkernigen Zellen im Gewebe. Ein kleines scharf begrenztes Zellhäufchen, bestehend aus Zellen, die teils wie Lymphocyten, teils wie fixe Zellen aussehen. Nicht sehr starke Capillarneubildung.

Bacillen: Nicht nachweisbar.

6. Versuch: Beobachtung 11 Tage nach der Injektion.

I. Flächenpräparat (Netz): Starke Lymphocytenansammlung in der Nähe der Gefäßchen und im Bereich der stellenweise zahlreichen neugebildeten Capillaren. Auch scharf begrenzte Lymphocytenhäufchen.

Bacillen: Spärlich in einzelnen dieser Knötchen.

II. Flächenpräparat (Blinddarmmesenterium): Allgemeine Vermehrung der fixen Zellen und Lymphocyteninfiltration; äußerst spärliche polymorphkernige Leukocyten. An den Gefäßchen und in ihrer Umgebung Lymphocytenhäufchen. Ein makroskopisch sichtbar gewesenes knötchenähnliches Gebilde ist im Zentrum zerfallen und besteht an der Peripherie aus Lymphocyten und großen Zellen. Ziemlich starke Capillarneubildung.

Bacillen: Das größere Knötchen enthält zahlreiche Bacillen. Die kleineren aus Lymphocyten bestehenden frei davon.

7. Versuch: Beobachtung 14 Tage nach der Injektion.

Mikroskopisch: Es werden 3 Tuberkel näher untersucht. Der erste, rundlich, scharf begrenzt, im Innern dicht, an der Peripherie locker, liegt nahe einem venösen Gefäßchen mit langsamem Strom; die Vene ist geschlängelt. Von der begleitenden Arterie geht ein Netz neugebildeter Capillaren aus, von denen eine enge am Rande des Tuberkels, der sonst capillarfrei ist und in capillarfreiem Gebiet liegt, vorbeizieht.

Ein zweiter kleinerer, ebenfalls scharf abgesetzter Tuberkel wird in seiner peripherischen Zone von einem kleinen geschlängelten Venenast durchsetzt und von einer engen Capillare berührt, deren Blut in Stase ist; in der Umgebung des Tuberkels einzelne ebenfalls enge Capillaren mit Stase. Die Capillaren gehen von der Vene aus.

Ein dritter sehr kleiner Tuberkel liegt in ganz capillarfreiem Gebiet; erst in einiger Entfernung eine große Vene mit adventitiellen Capillaren, die, wie Bindegewebszellen mit kleinen Fetttropfen anzeigen, ursprünglich Fettgewebscapillaren gewesen sind. Eine enge Capillare reicht nahe an den Tuberkel heran.

Auch wo keine Tuberkel sind, findet man an mehreren Stellen neugebildete Capillaren, auch engste Capillarsprossen.

Sektionsbefund: Zahlreiche Tuberkel im Mesenterium des Blinddarmes und im Netz, wenige Tuberkel im Mesenterium des Dünndarmes und im Peritoneum des Zwerchfelles. Einzelne größere käsige Knoten in der Serosa einzelner Darmschlingen.

Flächenpräparat des Duodenalmesenteriums: Im ganzen Mesenterium vermehrte fixe Zellen. Infiltratzellen fehlen im allgemeinen; nur an einer Stelle mit sehr zahlreichen Tuberkeln und neugebildeten Capillaren ein diffuses Infiltrat von Lymphocyten. — Die Zahl der Tuberkel schwankt an den verschiedenen Stellen sehr; die Tuberkel sind klein, scharf begrenzt; die Tuberkelzellen sind einkernig; selten im Zentrum leichte Zerfallsveränderungen. Capillarneubildung im ganzen erheblich. Man sieht Gefäßchen gestreckt durch Tuberkel hindurchziehen. Am Rande einer Anzahl von Tuberkeln zahlreiche sehr enge Capillaren. Manche Tuberkel liegen ganz in capillar- und gefäßfreiem Gebiet.

Bacillen: Nicht nachweisbar.

Generated on 2019-10-04 22:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

8. Versuch: Beobachtung 15 Tage nach der Injektion.

Makroskopisch: Im Mesenterium der Duodenalschlinge einige graue Knötchen.

Mikroskopisch: Eingestellt eines dieser Knötchen — ein großer ziemlich scharf abgesetzter Zellhaufen, durchzogen von Capillaren; in nächster Nähe eine Arterie (2) und eine geschlängelte Vene. Überall flotte Strömung.

Reaktionsversuch an dieser Stelle mit Suprareninlösung: Nach 2 und 3 Minuten Venenstrom leicht verlangsamt, Arterie und Capillaren nicht verengt.

Nunmehr Berieselung mit Kochsalzlösung: Nach 20 Sekunden starke Verlangsamung des Blutstromes, nach 50 Sekunden Stillstand, ohne daß sich die Weite geändert hätte.

Flächenpräparat (Duodenalmesenterium): Stellenweise in mäßiger Ausdehnung neugebildete Capillaren. Zahlreiche meist scharf begrenzte Tuberkel, die meisten im gefäß- und capillarfreien Teil des Mesenteriums.

Sektionsergebnis: Kein Erguß, nirgends Belag. Überall sehr zahlreiche feinste bis mohnkorngroße Knötchen, besonders auch in dem dadurch verdickten Netz. — Abgesehen vom Bauchfell keine Knötchen im Körper sichtbar.

9. Versuch: Beobachtung 16 Tage nach der Injektion.

Sektionsbefund: Einzelne erbsengroße käsige Knoten in der Darm- und Bauchwandserosa. Daselbst und in der Serosa des Zwerchfells, der Leber und der Milz kleinste Tuberkel.

I. Flächenpräparat des Duodenalmesenteriums: Die fixen Zellen vermehrt. Äußerst zahlreiche, meist kleine bis kleinste scharf begrenzte Tuberkel; sie bestehen aus einkernigen Zellen, deren Kerne stark geschrumpft aussehen. Sowohl in den Knötchen als außerhalb derselben viele Häufchen von Chromatinkörnchen. Das Mesenterium ist durchzogen von einem ziemlich weitmaschigen Capillarnetz; Capillaren desselben ziehen oft durch Tuberkel hindurch. Auch entfernt von Capillaren kommen Tuberkel vor.

Bacillen: Nicht nachweisbar.

II. Flächenpräparat des Mesenteriums einer Dünndarmschlinge: Ungefähr ebenso zahlreiche, meist etwas größere, aus wohlerhaltenen epithelioiden Zellen und Lymphocyten bestehende Tuberkel. Die Häufchen von Chromatinkörnchen fehlen. Die (neugebildeten) Capillaren weit weniger zahlreich als im Mesenterium der Duodenalschlinge. Durch viele Knötchen ziehen enge Capillaren.

Bacillen: Einzelne in weiten Abständen fast in jedem Tuberkel.

10. Versuch: Beobachtung 17 Tage nach der Injektion.

Mikroskopisch: Im allgemeinen zahlreiche, scharf begrenzte, ziemlich gleichgroße Tuberkel, z. T. miteinander zusammenhängend; eine ausgesprochene Trübung des zentralen Teiles fällt nicht auf. Beträchtliche Neubildung von Capillaren, zahlreiche davon sehr eng, die übrigen sehr weit und langsam durchströmt. Sehr geringe Zahl von Stase-Capillaren, darunter solche mit entfärbtem Inhalt. Sehr vereinzelte Ekchymosen. Die neugebildeten Capillaren durchziehen nicht das ganze Mesenterium, sie überschreiten nicht eine bestimmte Entfernung von den Gefäßen, aus denen sie hervorgehen.

Die Tuberkel liegen teils im Bereich des Capillarnetzes, teils außerhalb desselben. Ein Teil der Tuberkel enthält in seiner peripherischen, etwas lockeren Zone Capillaren, andere Tuberkel nur in einem Teil der peripherischen Zone; wieder andere grenzen nur an Gefäßchen oder Capillaren an.

Nach einer Beobachtung von 10 Minuten Dauer stirbt das Tier. Arterien, Venen und Capillaren bleiben gefüllt, während die größeren Arterienäste am Darm eng werden.

Sektionsbefund: Das ganze Mesenterium und die ganze Darmserosa übersät mit feinsten grauen Knötchen, desgleichen das Netz. Überhirsekorngroße

Generated on 2019-10-04 22:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Knötchen in der Serosa des Zwerchfelles. Erbsengroße käsige flache Tuberkel vereinzelt in der Serosa der Bauchwand, des Dickdarmes und des Beckens.

Flächenpräparat des Mesenteriums der Duodenalschlinge: Die fixen Zellen vermehrt, spärlich Lymphocyten. Stellenweise Gefäßneubildung, große Strecken aber capillarfrei. Sehr zahlreiche oft verschmolzene Tuberkel, mittelgroße bis kleinste. Sie bestehen aus wohlerhaltenen einkernigen Zellen und sind oft durchzogen von gestreckten Gefäßchen. Die größeren enthalten oft enge, leere Capillaren. In der Nachbarschaft dicht angehäufter Tuberkel Lymphocyten.

Bacillen: In sämtlichen Knötchen in geringer Zahl.

11. Versuch: 20 Tage nach der Injektion.

Mikroskopisch (Stelle, die bereits 6 Tage nach der Injektion untersucht worden war und nichts Auffälliges gezeigt hatte; keine Verwachsung der Duodenal-Schlinge): Ein diffuses Zellinfiltrat ist nicht vorhanden. Sehr zahlreiche kleinere und kleinste, scharf abgesetzte Zellhäufchen, ferner größere, mehr diffus begrenzte, die den Eindruck erwecken, aus kleineren hervorgegangen zu sein. Keine trüben Stellen in den Tuberkeln. Sehr ausgedehnte Capillarneubildung im Mesenterium; die von den Gefäßchen, von denen sie ihren Ursprung nehmen, am entferntesten gelegenen Capillaren sind leer oder mit stillestehendem Blut gefüllt, die übrigen durchströmt, doch kommen auch unter ihnen Stasecapillaren vor. Vereinzelte Ekchymosen; während der Beobachtung nehmen die Stasecapillaren und Ekchymosen an Zahl etwas zu. Viele Tuberkel enthalten Capillaren sowohl am Rande als im Innern; in einigen sind Stasecapillaren und kleinste Ekchymosen vertreten. Durch größere diffuse Tuberkel ziehen auch Arterien oder Venen hindurch.

Mikroskopische Beobachtung des Mesenteriums einer Dünndarmschlinge der gegenüberliegenden Körperseite beim lebenden Tier. Fixe Zellen etwas vermehrt. Vereinzelte kleinere und größere Tuberkel. Capillarneubildung geringer als im Duodenalmesenterium, auch in den Tuberkeln; doch kommen solche mit Capillaren im Innern, auch Stasecapillaren, vor. Ganz vereinzelt sind die Stellen mit Capillarneubildung, wo Tuberkel fehlen.

Sektionsbefund: Zahlreiche submiliare Tuberkel im Mesenterium und in der Serosa des Blinddarmes. Einzelne Tuberkel derselben Größe im Mesenterium des Dünndarmes, im Netz und in der Zwerchfellserosa. Ganz spärliche kleinerbsengroße käsige Knoten im parietalen Peritoneum.

12. Versuch: 20 Tage nach der Injektion. 14 Tage nach derselben war bereits eine mikroskopische Untersuchung vorgenommen worden, die nichts Auffälliges ergeben hatte.

Mikroskopisch: Zahlreiche, scharf begrenzte Zellhaufen von verschiedener Größe mit Capillaren; im Inneren der größeren, im Zentrum etwas trüben Zellhaufen enge, nicht durchströmte Capillaren. Im Mesenterium einer Dünndarmschlinge der gegenüberliegenden Körperseite ein scharf begrenzter Tuberkel mit einer Capillare in der Randzone. In der Nachbarschaft vereinzelte neugebildete Capillaren.

Sektionsbefund: Im wesentlichen wie beim vorigen Tier.

13. Versuch: Beobachtung 22 Tage nach der Injektion.

Mikroskopisch: Zahlreiche Tuberkel, stellenweise außerordentlich beträchtliche Capillarneubildung. Flotte Strömung.

Reaktionsversuch mit Suprareninlösung: Nach 2 Minuten allgemeine Stase, ohne vorausgegangene Verengerung.

In der dritten Versuchsreihe, bei der die Bacillen, in physiologischer Kochsalzlösung fein verteilt, in die Bauchhöhle injiziert worden sind,

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.319510022765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

haben wir außer dem Mesenterium des Duodenums und anderer Darmschlingen das Netz berücksichtigt.

Am 1. und 2. Tage nach der Injektion war das Bauchfell mit polymorphkernigen Zellen durchsetzt, die stellenweise Häufchen bildeten. Während am 1. Tage an den fixen Zellen nichts auffiel, waren sie am zweiten vergrößert und wohl schon vermehrt; im Gegensatz zum 1. Tage waren am 2. bereits neugebildete Capillaren, auch an der Peripherie der Zellhäufchen, nachweisbar. 4 Tage nach der Infektion standen die Lymphocyten als Infiltrationszellen und Komponenten von — capillarfreien — Knötchen im Vordergrunde vor den polymorphkernigen Leukocyten; der Umfang der Capillarneubildung wechselte an den verschiedenen Stellen.

Am 7. Tag hatten die Infiltratzellen, vorwiegend Lymphocyten, ab-, die capillarfreien Tuberkel zugenommen. Im Dünndarmmesenterium gelang der Nachweis sowohl der Vermehrung der fixen Zellen als der Capillaren. Ähnlich war der Befund am 11. Tage.

14 Tage nach der Injektion wurden die Tuberkel wie vorher capillarfrei angetroffen, nur erstreckten sich neugebildete Capillaren an einen Teil derselben dicht heran oder umgaben Tuberkel ringsum. In diesem Versuch sind uns zum erstenmal in dieser Reihe Capillaren mit Stase in geringer Zahl entgegengetreten. Infiltratzellen fehlten zu dieser Zeit, mit Ausnahme einer tuberkelreichen Stelle mit zahlreichen Lymphocyten.

Enger ist die Beziehung zwischen Tuberkeln und Capillaren am 16. Tage nach der Injektion gewesen; von den neugebildeten Capillaren, die jetzt ein nicht mehr enges, sondern weites Netz bildeten, zogen Abschnitte durch Tuberkel hindurch. Wie früher waren die fixen Zellen vermehrt; an den einkernigen Zellen des Bauchfells fiel das geschrumpfte Aussehen der Kerne auf. Chromatinkörnchen innerhalb und außerhalb von Tuberkeln waren auf Zerfall von Infiltratzellen, und zwar offenbar polymorphkernigen, zurückzuführen.

17 Tage nach der Injektion waren sowohl capillarfreie als zum Teil oder ganz mit Capillaren versehene Tuberkel vorhanden, bei sehr großer Zahl der Tuberkel und bei zumeist starker Capillarneubildung. Stasecapillaren und Ekchymosen wurden spärlich angetroffen. Die fixen Zellen vermehrt, die Lymphocyten spärlich. Ähnlich war der Befund am 20. Tage. In beiden Versuchen waren zahlreiche Tuberkel zweifellos miteinander verschmolzen. Der zweite am 20. Tage angestellte Versuch hat diesen Befund bestätigt.

Die mit Suprarenin angestellten Reaktionsversuche haben am 2. Tage starke Verspätung, am 15. und 22. Tage Ausbleiben des Verschlusses und Stase ergeben, und zwar am 15. Tage Stase erst nach Übergang zur Kochsalzberieselung, am 22. Tage noch während der Supracenineinwirkung.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Ein Vergleich der Netzveränderungen mit denen des Darmmesenteriums ergibt keine durchgreifenden Unterschiede. Die Frage, ob und in welchem Umfange Capillaren neugebildet waren, war an den Netzpräparaten schwieriger und unsicherer zu beurteilen, als am Darmmesenterium, weil dieses in großer Ausdehnung capillarfrei, jenes mit seinem reichlichen Fettgewebe weit ausgedehnter mit Gefäßchen und Capillaren versehen ist; wir haben uns auf die Mitteilung sicherer Beobachtungen beschränkt.

Für die ganze Versuchsreihe ist noch das seltene Vorkommen zentral getrübter, zerfallener Tuberkel hervorzuheben.

Die Bacillen waren bereits in den am 1. Tag nach der Infektion festgestellten Knötchen nachweisbar, außerhalb derselben aber sehr spärlich. Am 2. Tage verhielt es sich umgekehrt; wir konnten in den Knötchen — mit einer Ausnahme — keine Bacillen finden, wohl aber außerhalb jener. Am 4. Tage waren sowohl bacillenfreie als bacillenhaltige Knötchen vorhanden, während es uns am 7. und 14. Tage nicht gelungen ist, Bacillen aufzufinden. Auffällig war der Gegensatz am 16. Tage; hier fanden wir in den Tuberkeln des Duodenalmesenteriums keine, in denen des Mesenteriums einer anderen Dünndarmschlinge fast ausnahmslos Bacillen. Am 17. Tage enthielten alle untersuchten Tuberkel Bacillen. —

Es erübrigt sich, nach der Mitteilung dieser Beobachtungen eine Zusammenfassung unter Hervorheben des Wichtigsten zu geben, da in den Grundzügen Übereinstimmung mit dem in den beiden ersten Versuchsreihen Festgestellten besteht. Es sei nur hervorgehoben, daß auch hier einem Zeitraum mit stärkerer Neubildung von Capillaren und Extravasation weißer Blutkörperchen eine Periode gefolgt ist, in der die Capillaren an Zahl verringert waren und die extravasierten Zellen gefehlt haben. Auffällig ist aber die sehr große Menge neugebildeter Capillaren in einem der am 20. Tage und in dem am 22. Tage angestellten Versuche gewesen; dabei haben Infiltratzellen gefehlt. Es wären weitere Versuche notwendig gewesen, um zu ermitteln, ob es sich hier um etwas Gesetzmäßiges, etwa um einen Teilakt der Entstehung einer neuen Serie von Tuberkeln, gehandelt hat, und ob in einem solchen Falle die Extravasation von Leukocyten ausbleibt.

In den drei Versuchsreihen hat es sich dem Wesen nach um übereinstimmende pathologische Vorgänge gehandelt.

Die erste Wirkung des Eingriffes ist eine akute Entzündung, hierunter verstehen wir einen bestimmten Typus der Strombahnerweiterung und Strömungsverlangsamung, der mit Extravasation weißer Blutkörperchen einhergeht, unter denen bald die polymorphkernigen und multinucleären, bald die Lymphocyten überwiegen. Dieser Typus geht stellen-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

weise über in einen anderen, charakterisiert durch verstärkte Verlangsamung und Stillstand des Blutes, die mit Extravasation roter Blutkörperchen verbunden sind. Gleichzeitig mit dieser Alteration der Strombahnweite und Blutströmung kommt eine Neubildung von Capillaren und eine Vermehrung der fixen Zellen zustande.

Die meisten dieser Vorgänge hören von einer gewissen Zeit ab auf. Die Strombahnweite und Strömungsgeschwindigkeit nähern sich für das Auge wieder der Norm an, die extravasierten Zellen verschwinden und eine weitere Extravasation weißer und roter Blutkörperchen unterbleibt; die Capillarneubildung wird abgebrochen und ein Teil der neugebildeten Capillaren verschwindet.

In beiden Stadien, dem ersten akuten und dem sich daran anschließenden zweiten Stadium, sind in größerer oder geringerer Zahl Zellhäufchen, Tuberkel, vorhanden, bestehend aus den jeweils vorhandenen Zellen — vermehrten Gewebs- und weißen Blutzellen —, bald mit Capillaren versehen, bald ohne solche.

Während des ganzen Prozesses in der von uns berücksichtigten Zeitdauer verhalten sich die Gefäße und Capillaren, alte wie neugebildete, gegen künstliche Reize anders wie normale, und zwar in einem mit der Zeit abnehmenden Grade.

Wenn dies die allgemeinen — später zu erläuternden — Vorgänge in den 3 Versuchsreihen sind, so ergibt der Vergleich zwischen ihnen weiter, daß die In- und Extensität jener Vorgänge verschieden ist. Zum Beweise sei angeführt, daß das akute Stadium mit den starken Abweichungen von der Norm in der ersten Versuchsreihe bis zum 11., in der zweiten nur bis zum 5. Tage gedauert hat, daß die histiologisch nachweisbaren Veränderungen in der ersten Reihe stärker gewesen sind als in der zweiten und gar dritten, und daß die Abweichungen in der Reaktion der Gefäße und Capillaren gegenüber den experimentellen Reizen in der 1. Versuchsreihe beträchtlicher gewesen sind als in der zweiten.

Unter diesen Umständen waren Kontrollversuche geboten, in denen dieselben Eingriffe vorgenommen worden sind, mit dem Unterschiede, daß keine Bacillen eingeführt wurden; in einigen Versuchen haben wir, um die Mitwirkung feinster, chemisch indifferenter Fremdkörper kennen zu lernen, Tusche der Kochsalzlösung beigegeben. Wir berichten über diese Versuche in abgekürzter Form auf Grund ausführlicher Protokolle.

Kontrollversuche.

I. Wirkung der Aufpinselung von steriler Kochsalzlösung auf das Duodenalmesenterium während $^1/_2$ Minute. Beobachtung nach 6 Tagen.

In bezug auf die Zellinfiltration, Capillarneubildung, Befund von Stasecapillaren und Ekchymosen im wesentlichen derselbe Befund, wie zur selben Zeit in einem Mesenterium, das mit bacillenhaltiger Kochsalzlösung ebensolange be-

Generated on 2019-10-04 22:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

pinselt worden war. Nur fehlen Knötchen. Auf Berieselung mit Sublimatlösung bleibt Verengerung der Arterie aus und die Stase tritt verfrüht ein.

Flächenpräparat: Starke Vermehrung der fixen Zellen, Lymphocyteninfiltration, Capillarneubildung. Hier und da tuberkelähnliche Zellhäufchen.

II. Wirkung der Benetzung des Duodenalmesenteriums während zwei Minuten mit steriler Kochsalzlösung.

1. Beobachtung nach $^3/_4$ Tagen.

Während der Berieselung mit Suprareninlösung bleibt die Verengerung der Arterie und Capillaren aus und die Strömung verlangsamt sich überall stark. Unter Berieselung mit Kochsalzlösung verengt sich nach einigen Minuten die Arterie stark, fast bis zum Verschluß.

Flächenpräparat: Anhäufung von polymorphkernigen Zellen und Lymphocyten um einen Teil der Gefäßchen. Keine Capillarneubildung.

2. Beobachtung nach 5 Tagen.

Reaktionsversuch mit Suprareninlösung: Nach 1 Minute leichte Verengerung der Arterie. Zunehmen der Verlangsamung des Blutstromes in den folgenden Minuten. Wechselndes Verhalten der Geschwindigkeit bei weiterer Strombahn unter minutenlanger Berieselung mit Kochsalzlösung.

Flächenpräparat: An einzelnen Stellen neugebildete Capillaren in wechselndem Umfange. Daselbst Anhäufung von polymorphkernigen Leukocyten und von Lymphocyten. Im übrigen Mesenterium fixe Zellen vergrößert, ganz vereinzelte Lymphocyten.

3. Beobachtung nach 6 Tagen.

Flächenpräparat: Starke allgemeine Vermehrung der fixen Zell0n, sehr vereinzelte polymorphkernige Zellen. An mehreren Stellen Häufchen einkerniger Zellen, die sich in keiner Weise von Tuberkeln unterscheiden. Sie sind capillarfrei, liegen aber im Gebiet neugebildeter Capillaren, die sehr zahlreich, als Mantel um Gefäßchen, aufgetreten sind. Zahlreiche Ekchymosen.

4. Beobachtung nach 4. Wochen.

Flächenpräparat: Die fixen Zellen gleichmäßig stark vermehrt. Dazwischen Lymphocyten. An einer Stelle ein kleines tuberkelähnliches Zellhäufchen aus vermehrten fixen Zellen. Beträchtliche Capillarneubildung in Form eines weitmaschigen Netzes.

III. Wirkung der Injektion von 20 ccm steriler körperwarmer Kochsalzlösung in die Bauchhöhle.

1. Beobachtung nach 2 Tagen: Im Mesenterium des Duodenums hier und da einige Leukocyten.

Reaktionsversuch mit Suprareninlösung: Die eine der eingestellten Arterien verschließt sich nach 15 Sekunden, die andere ein wenig später.

2. Beobachtung nach 3 Tagen: Nichts auffallendes.

IV. Wirkung der Benetzung des Duodenalmesenteriums mit Tuscheaufschwemmung in Kochsalzlösung während zwei Minuten.

1. Beobachtung nach 2 Tagen.

Flächenpräparat: Stellenweise starke Durchsetzung mit polymorphkernigen Zellen und Lymphocyten; häufig Zerfallsveränderungen an den Kernen der polymorphkernigen. Capillarneubildung gering. Wenig Tusche in feinsten Partikeln nur stellenweise. Wo sie etwas reichlicher ist, finden sich tuberkelähnliche Häufchen aus ein- und polymorphkernigen Zellen. An einer Stelle, um eine Vene herum, drei solcher Knötchen. Die Knötchen capillarfrei. Die Tusche liegt nicht in Zellen.

2. Beobachtung nach 4 Tagen.

Flächenpräparat: Starke Durchsetzung mit Lymphocyten und geringe mit polymorphkernigen Zellen. Starke Capillarneubildung. Die — ziemlich reich-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

liche — Tusche liegt z. T. in tuberkelähnlichen Zellhäufchen, und zwar in Zellen; die Zellhäufchen capillarfrei. Tuschehaltige Zellen auch im diffusen Zellinfiltrat. Es kommen auch Tuscheklümpchen vor mit sehr wenig Zellen in der nächsten Umgebung.

3. Beobachtung nach 5 Tagen, am lebenden Tier.

Um die Gefäßchen starke Capillarneubildung und Ansammlung von Leukocyten. Ein scharf sich absetzendes Zellhäufchen mit Tusche weist Capillaren in der peripherischen Zone auf.

Reaktionsversuch mit Suprareninlösung: Nach 1 Minute Arterie etwas erweitert. Nach 2 Minuten Arterie wieder von der ursprünglichen Weite. Nach 5 Minuten fast vollkommene Stase, die sich während der nun folgenden Berieselung mit Kochsalzlösung hält.

Flächenpräparat: Starke Vermehrung der fixen Zellen und Infiltration mit Lymphocyten. Starke Capillarneubildung. Nicht sehr scharf abgesetzte Häufchen einkerniger Zellen mit Tusche.

4. Beobachtung nach 7 Tagen.

Flächenpräparat: Vermehrung der fixen Zellen. Infiltration mit Lymphocyten. Capillarneubildung. Vereinzelte scharf begrenzte Zellhaufen ohne Capillaren mit teils spärlicher, teils etwas reichlicherer Tusche in feiner Verteilung. Ferner locker gebaute größere tuschehaltige Zellhaufen ohne scharfe Begrenzung, schließlich Tuschepartikelchen ohne Zellansammlung in der Umgebung.

5. Beobachtung nach 11 Tagen.

Flächenpräparat: Fixe Zellen leicht vermehrt. Sehr wenige Lymphocyten. Capillarneubildung, als Mantel um Gefäßchen, geringer als beim vorigen Tier. Die Tusche sehr spärlich, in undeutlich begrenzten Zellhaufen mit Capillaren, in feinster Verteilung in Zellen gelegen. Größere Tuschepartikel in lockerer Gruppierung ohne auffällige Zellanhäufung in der Umgebung.

Die mitgeteilten Versuche sind nicht zahlreich genug, um einen genauen Vergleich in bezug auf die zeitlichen und quantitativen Eigentümlichkeiten der Befunde zu ermöglichen, es genügt aber vollständig der von ihnen erbrachte Beweis, daß sowohl nach Aufpinselung von Kochsalzlösung auf das Duodenalmesenterium wie nach Benetzung dieses in der früher genau beschriebenen, mit mechanischer Läsion, mit Feuchtigkeits- und Temperaturänderung einhergehenden Weise sich im wesentlichen derselbe Prozeß einstellt, als wenn die angewandten Flüssigkeiten Tuberkelbacillen enthalten hätten: haben wir doch das abnorme Verhalten der Strombahnweite und Strömungsgeschwindigkeit, die veränderte Reaktion der Gefäße und Capillaren, die Extravasation weißer Blutkörperchen, Stasecapillaren und Ekchymosen, Vermehrung der Capillaren und fixen Zellen beobachtet, ja sogar mit Tuberkeln histiologisch im wesentlichen übereinstimmende Knötchen haben nicht gefehlt, besonders nicht in den Versuchen mit Tuscheaufschwemmung. Dagegen hat sich, wie zu erwarten gewesen, die Injektion von physiologischer Kochsalzlösung in die Bauchhöhle als so gut wie einflußlos erwiesen.

Der Ausfall der Kontrollversuche könnte somit zu dem Schluß Veranlassung geben, daß wir in den unter Aufpinselung von und Benetzung mit bacillenhaltiger Flüssigkeit angestellten Versuchen lediglich die

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Wirkung des Infizierverfahrens, der Pinselung und Benetzung, vor uns gehabt hätten, und daß die Rolle der Tuberkelbacillen damit erschöpft gewesen sei, daß sie die Entstehung weit zahlreicherer Knötchen hervorgerufen hätten, als sonst beobachtet wurden. Daß dem nicht so ist, ergibt die Berücksichtigung der Injektionsversuche, bei denen wir die reine Wirkung der Tuberkelbacillen vor uns gehabt haben.

Die Protokolle über die Injektionsversuche zeigen, daß wir in diesen im wesentlichen dieselben, nur anfangs weniger intensiv ausgebildeten Befunde festgestellt haben, wie in den beiden anderen Versuchsreihen mit einer gröberen Art der Infektion. Es kommt hinzu, daß auch diejenigen Veränderungen, die sich in großer Entfernung von der mit Bacillenaufschwemmung bepinselten oder berieselten Fläche im Bereiche aus der Bauchhöhlenflüssigkeit implantierter Bacillen ausgebildet hatten, in allen Einzelheiten mit den Veränderungen in den unter akzessorischen Läsionen infizierten Teilen übereingestimmt haben. Es bedürfte weiterer Versuche, um zu einem Urteil zu gelangen, ob die verschiedenen von uns benutzten Infizierverfahren irgendwie einen Einfluß auf die Entwicklung der tuberkulösen Veränderungen ausüben. Uns ist bei einem Vergleich der drei Reihen nichts derartiges aufgefallen, abgesehen von dem eben erwähnten ruhigeren Beginn der Vorgänge bei der Infektion durch Injektion, dem lediglich eine quantitative Bedeutung zukommt.

Unter Verwertung unseres gesamten Beobachtungsmaterials ergeben sich somit folgende Sätze. Werden Tuberkelbacillen auf die denkbar schonendste Weise in den Peritonealraum gebracht, so bewirken sie im Bauchfell da, wo sie haften, und da, wo sie nicht nachweisbar sind, Alteration der Strombahnweite (Erweiterung) und der Strömungsgeschwindigkeit (Verlangsamung), die mit Extravasation weißer Blutzellen und an Stellen, wo sich die Verlangsamung zum Stillstand, zur Stase, steigert, mit Extravasation roter Blutkörperchen verbunden ist. Schon sehr früh stellt sich im infizierten Gebiet Capillarneubildung ein, bald darauf Vermehrung der fixen Zellen. Die jeweils vorhandenen Zellen setzen Knötchen zusammen, deren es bacillenhaltige und bacillenfreie gibt, sowie capillarhaltige und capillarfreie. In dem infizierten Gebiet verhalten sich die Gefäße und Capillaren anders wie in einer normalen Gegend, insofern als sie durch physikalische und chemische Reize nicht mehr zur Kontraktion, sondern zur Erweiterung gebracht werden, während sich der Blutstrom verlangsamt und in Stase übergeht. Mit dem Fortschritt der Zeit hört die Verlangsamung des Blutes, die Erweiterung der Strombahn, die Extravasation und Bindegewebsvermehrung auf, aber die Reaktion der Gefäße und der an Zahl abnehmenden Capillaren behält in dem von uns berücksichtigten Zeitraum einen abnormen Charakter.

Wir haben nun die Aufgabe, den teils am lebenden Tier, teils an

Generated on 2019-10-04 22:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

fixierten und gefärbten Präparaten studierten Prozeß, wie er oben ausführlich geschildert und zuletzt in kurzen Worten zusammengefaßt ist, zu erläutern, d. h. ihn an bekannte Tatsachen der Physiologie und Pathologie anzugliedern und dadurch soweit wie möglich verständlich zu machen[1]).

Die Experimente haben damit begonnen, daß pathologische Reize gesetzt worden sind, die Tuberkelbacillen, deren Reizwirkung man mit Recht als vorwiegend chemische ansieht, und, in einem Teil der Versuche, die akzessorischen (physikalischen) Reize, wie sie die Benetzung und Bepinselung mit sich gebracht haben. Die Reize haben, wie sich aus den Protokollen ergibt, zuerst Veränderungen an der Blutstrombahn, an ihrer Weite und der Geschwindigkeit ihres Inhaltes, hervorgebracht.

Es sind ausschließlich Mesenterialgefäße gewesen, die wir beobachtet haben, denn auch die Gefäße des völlig zwischen den Blättern des Mesenteriums gelegenen Kaninchenpankreas sind Äste der Mesenterialarterien und -venen. Die Physiologie lehrt, daß die Gefäße im Pankreas vom Nervus splanchnicus und vom Nervus vagus innerviert werden, und daß in beiden Nerven sowohl Constrictoren als Dilatatoren enthalten sind. Ebenso wie von dem am meisten von uns benutzten Mesenterium der Pankreasgegend und den zwischen seinen Blättern außer der Speicheldrüse gelegenen Gebilden, wie Fettgewebe und Nerven, ist es von den anderen Stellen des Bauchfelles, die wir untersucht haben, nicht zweifelhaft, daß die Gefäße mit verengenden und erweiternden Nerven versehen sind.

Die oben erwähnten Reize sind nach der Lehre der allgemeinen Nervenphysiologie geeignet, auf das Nervensystem, auch der Blutstrombahn, zu wirken. Wie erklären sich nun auf der uns somit von der Physiologie angewiesenen Basis, der Wirkung von Reizen auf das Gefäßnervensystem, die von uns beobachteten Vorgänge an der Blutstrombahn?

Wir sehen in den Protokollen als die erste beobachtete Wirkung angegeben, daß sich die Strombahn erweitert und die Strömung verlangsamt. Die Erweiterung haben wir nach dem Gesagten auf einen Reizungszustand der Dilatatoren zurückzuführen, ihr Grad ist zunächst nicht stärker als derjenige, der durch eine Dilatatorenreizung im physiologischen Leben, wie er z. B. bei starker Funktion einer Drüse durch mikroskopische Messung der Weite oder im funktionierenden Muskel durch Messung der Blutmenge nachgewiesen werden kann, zustande kommt. Was aber diese Form der Erweiterung von der uns hier beschäftigenden unterscheidet, ist die gleichzeitige Verlangsamung und der Verlust der Erregbarkeit der Constrictoren, den wir in unseren Reaktionsversuchen festgestellt haben. Da es, wie eben hervorgehoben, nicht

[1]) Vergleiche die Figuren 1—4.

Generated on 2019-10-04 22:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002276516 3v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

der Grad der Weite ist, aus dem die Verlangsamung verständlich würde, da ferner weder am Blute, noch am Gewebe etwas auffällt, was den Eintritt der Erweiterung erklären könnte, so bleibt nur die Vorstellung übrig, daß die Verlangsamung in ursächlichem Zusammenhange mit dem Verlust der Erregbarkeit der Constrictoren steht. Dieser Zusammenhang kann nur so aufgefaßt werden, daß die Gefäßnerven nicht nur die Weite eines Stromgebietes bestimmen, sondern auch die Arbeitsleistung seiner Wand beeinflussen. Eine solche Arbeitsleistung ist von den mit glatter Muskulatur versehenen Arterien und Venen nach Analogie der anderen muskulären Organe des Körpers anzunehmen, ist durch Versuche wahrscheinlich gemacht und dürfte auch der Capillarwand zuzusprechen sein[1]), da die Strömungsgeschwindigkeit in den Capillaren in hohem Maße von der in den Arterien herrschenden unabhängig ist und ebensowenig wie die Geschwindigkeit in den Gefäßen von dem Grade der Erweiterung bestimmt wird.

Mit der so verständlich gemachten und auf andere Weise nicht erklärbaren Stromverlangsamung ist die Extravasation von weißen Blutkörperchen ursächlich verbunden, da ausschließlich bei Verlangsamung der Blutströmung, wie die hier allein maßgebenden Versuche am lebenden Tier ergeben, ihr Haften an der Wand kleiner erweiterter Venen und erweiterter Capillaren, die notwendige Vorbedingung der Extravasation, zustande kommt. Wie sich diese Extravasation im einzelnen vollzieht, dürfen wir hier als nicht unmittelbar zur Sache gehörig zu erörtern unterlassen.

Unsere Protokolle lehren, daß die verlangsamte Strömung des Blutes hier und da zum Stillstand kommt und daß diese Steigerung der Verlangsamung und der Stillstand selbst mit Extravasation roter Blutkörperchen einhergeht. In denjenigen Versuchen, in denen lediglich die

---

[1]) In bezug auf die Arbeitsleistung der Gefäß- und Capillarwand vgl. Grützner, Betrachtungen über die Bedeutung der Gefäßmuskeln und ihrer Nerven (Deutsches Archiv f. klin. Med. **89**. 1907) und die beiden oben angeführten Abhandlungen von M. Natus. — Neuerdings hat Hasebroek eine Monographie „Über den extrakardialen Kreislauf des Blutes vom Standpunkte der Physiologie, Pathologie und Therapie" (Jena 1914) veröffentlicht, in der er „ein Gesamtbild des Kreislaufes" unter dem Gesichtspunkte der Arbeitsleistung auch der Gefäße entwirft, freilich nicht mit rein physiologisch-naturwissenschaftlichen, sondern vorwiegend mit biologisch-naturphilosophischen (teleologischen) Mitteln. Dieser Darstellung dienen, außer Hürthles Untersuchungsergebnissen aus der jüngsten Zeit (1913), die der Autor aber selbst nicht als eindeutig hinstellt, besonders die von mir mit Natus (1910) gemachten Beobachtungen (Natus, l. c.) als experimentelle Grundlagen; dagegen ist das reichhaltige Material, das meine übrigen Mitarbeiter vorher und nachher zur Stütze der Hypothese herbeigebracht haben, von Hasebroek unerwähnt geblieben. Aus demselben geht hervor, daß lokale Kreislaufstörungen (und das sind im strengen Sinne alle Kreislaufstörungen) nur mittels der Anerkennung einer Beeinflussung der lokalen Triebkräfte von seiten des Gefäßnervensystems begriffen werden können.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tuberkelbacillen und die mit den Infizierverfahren verbundenen akzessorischen Reize angewandt worden sind, nur zuweilen und in sehr geringer Ausdehnung beobachtet, ist der Vorgang der Stase und Diapedesisblutung der die ganze Strombahn betreffende Abschluß unserer Reaktionsversuche gewesen, also der Versuche, in denen ein weiterer chemischer Reiz (namentlich Suprarenin) hinzugetreten ist, der seinerseits an den Gefäßnerven angegriffen hat. Da Stillstand lediglich eine quantitative Steigerung von Verlangsamung darstellt, ist es geboten, die oben abgegebene hypothetische Erklärung auch hier anzuwenden und die Ursache der Stase in dem bei unveränderter Reizung nur hier und da auftretenden, bei gesteigerter Reizung allgemein werdenden Verlust der Erregbarkeit auch der Dilatatoren, also des gesamten Gefäß- und Capillarnervensystems, zu sehen, gemäß der von Ricker und Natus aufgestellten Theorie der Stase und der mit ihr eng verbundenen Diapedesisblutung, auf deren ausführliche Begründung wir verweisen.

Außer den soeben besprochenen, wie wir gesehen haben, funktionellen Alterationen am Gefäß- und Capillarsystem und ihren Folgezuständen haben wir Vermehrungsvorgänge am Gewebe festgestellt, von denen uns zuerst die so überraschend früh auftretende und so beträchtliche Neubildung von Capillaren zu beschäftigen hat. Es entstehen die Capillaren aus Sprossen vorgebildeter Capillaren, kleiner Arterien und Venen; die anfangs soliden, dann mit zunächst engem, darauf sich erweiterndem Lumen versehenen Sprossen verbinden sich zu Schlingen, worauf sich der Vorgang von diesen aus wiederholt[1]). Läßt sich nun an der Hand der Beobachtungen ein Verständnis für diesen Vorgang gewinnen?

Capillarneubildung erfolgt nur bei bestehender Hyperämie von einer genügenden Stärke und Dauer. Ist es diejenige Erweiterung der Strombahn, bei der diese beschleunigt durchlaufen wird, liegt also eine Dilatatorenreizung ohne Aufhebung der Erregbarkeit der Constrictoren vor, so bleibt die Capillarneubildung, z. B. in einer wachsenden Niere nach Exstirpation des Schwesterorgans, gering. Die Mächtigkeit der Capillarneubildung, wie wir sie beschrieben haben und wie sie z. B. auch dem Granulationsgewebe eigentümlich ist, ist mit einer Hyperämie anderer Art verbunden, die wir oben in ihrer Abhängigkeit von einer Dilatatorenreizung bei gleichzeitiger Aufhebung der Erregbarkeit der Constrictoren kennen gelernt haben. Es liegt nahe, in der Hyperämie, die eine verstärkte Beziehung zwischen Blut und Endothel bedeutet, die Ursache, in den Unterschieden zwischen den beiden Typen der Hyperämie die Erklärung der graduellen Verschiedenheit der beiden Formen der Capillarneu-

[1]) Die hauptsächlichen Formen des Zusammenhanges der neugebildeten Capillaren mit Arterien und Venen, auch neugebildeten, haben wir durch die beigegebenen 5 schematischen Figuren veranschaulicht, die nach bei Beobachtung des Mesenteriums des lebenden Tieres entworfenen Skizzen angefertigt sind.

Generated on 2019-10-04 22:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

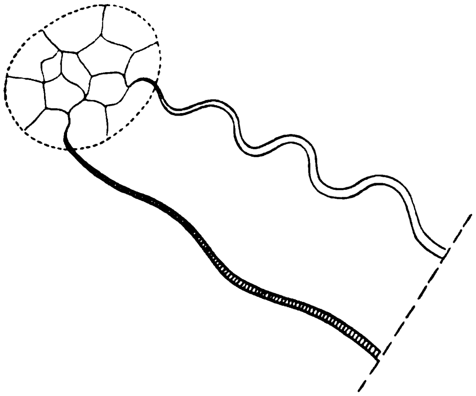


Fig. 1.

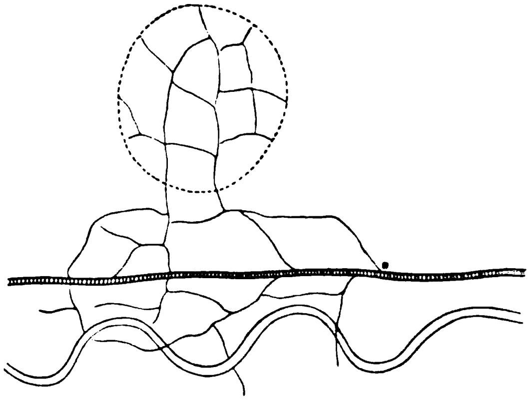


Fig. 2.

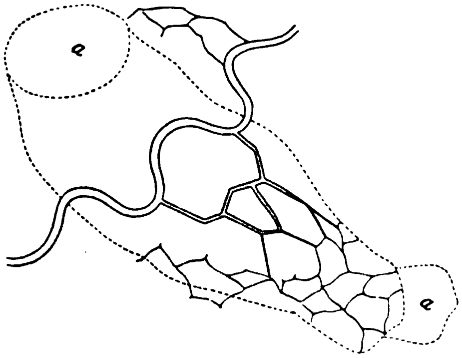


Fig. 3.

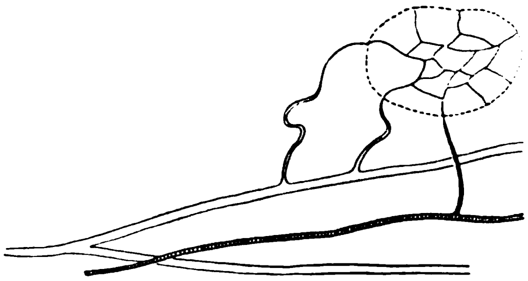


Fig. 4.

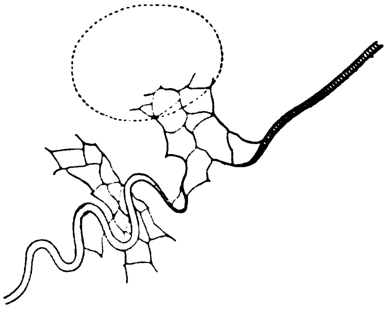


Fig. 5.

Erläuterung:

Umriß der in ganz oder nahezu capillarfreiem Mesenterium gelegenen Tuberkel mit einer gestrichelten Linie angegeben. Arterie quer, Vene nicht gestrichelt.

Fig. 1: Eine Arterie und eine Vene treten (aus dem Fettgewebe) in das Capillarnetz des Tuberkels ein (4 Tage nach der Infektion durch Bepinselung).

Fig. 2: Die Capillaren des Tuberkels gehen ausschließlich von der Arterie aus und umspinnen die stark geschlängerte Vene (13 Tage nach der Infektion durch Injektion).

Fig. 3: Die Capillaren des — länglichen — Tuberkels gehen ausschließlich von einer stark geschlängelten Vene aus. *a*, *a*: zwei besonders dichte Bezirke des Tuberkels (5 Tage nach der Infektion durch Bepinselung).

Fig. 4: Ein Arterien-, zwei Venenästchen lösen sich in das Capillarnetz des Tuberkels auf (6 Tage nach der Infektion durch Bepinselung).

Fig. 5: Eine Arterie und eine Vene sind durch ein Capillarnetz verbunden, das sich in einen Teil der peripherischen Zone eines Tuberkels hineinerstreckt. In der Nähe Netz neugebildeter Capillaren, von einem Segment der stark geschlängelten Vene ausgehend, ohne daß ein Tuberkel vorhanden wäre (3 Tage nach der Infektion durch Benetzung).

Generated on 2019-10-04 22:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

bildung zu sehen. Da nämlich beim 2. Typus der Grad der Erweiterung der Blutstrombahn meist beträchtlich stärker und die Erweiterung stets ganz oder nahezu dauerhaft ist, während beim 1. Typus, wie er beim physiologischen Wachstum herrscht, infolge des Erhaltenseins der Erregbarkeit der Constrictoren Perioden der Enge der Strombahn eingeschaltet sind und die Erweiterung im allgemeinen geringer bleibt, so ist im ersten Falle die Berührung der Capillar- und Gefäßwand mit dem Blute oder vielmehr der die Bildungsstoffe enthaltenden Blutflüssigkeit intensiver, als im zweiten; es kommt hinzu, daß im zweiten Falle, bei dem pathologischen Typus der Hyperämie, umgekehrt wie es von der physiologischen Hyperämie anzunehmen, der Seitendruck erhöht ist, wie Lapinsky[1]) an der nach Ausschaltung der Constrictoren und Reizung der Dilatatoren erweiterten, verlangsamt durchströmten Strombahn der Schwimmhaut des Frosches durch Messung nachgewiesen hat. Man darf sich vorstellen, daß mit der stärkeren und dauerhafteren Beziehung der Mutterzellen zu der das Material zum Wachstum enthaltenden und in die Zellen befördernden Blutflüssigkeit das so starke Wachstum der Endothelzellen der Gefäße und Capillaren, das wir beobachtet haben, in ursächlichen Zusammenhang steht.

Haben wir für die Neubildung der Capillaren die Hyperämie als Ursache herangezogen, so dient sie uns auch dazu, ein erstes Verständnis für die Vermehrung der Bindegewebszellen und -fasern zu gewinnen. Da Zell- und Faservermehrung nichts anderes darstellt als eine in bestimmten Strukturformen erfolgende Anlagerung von Substanzen, die aus einem strukturlosen flüssigen Medium, einem Transsudat, hervorgehen, so ist die Hyperämie mit ihrer verstärkten Bildung von Transsudat als Grundlage des im einzelnen unbekannten Vorganges eine nicht nur berechtigte, sondern gebotene Vorstellung, die von vielen Erfahrungstatsachen der Pathologie über die Bindegewebsvermehrung bei chronischer Hyperämie gestützt wird.

Mit dem Vorschreiten der Zeit nähert sich die Strombahnweite und Strömungsgeschwindigkeit wieder der Norm an. Die Ursache davon kann nur in einer Abschwächung des Reizungszustandes der Gefäßnerven liegen, die daraus verständlich wird, daß Bacillen außerhalb von Knötchen nicht mehr nachweisbar sind, während man von den in die dichten Knötchen eingeschlossenen Bacillen, zumal den im zerfallenen, d. h. außer Strömung gesetzten Zentrum gelegenen, annehmen darf, daß sie weniger chemische Reizmittel nach außen abgeben; auch mag eine sogenannte Gewöhnung des Nervensystems eintreten, die die fremdartigen Reize immer schwächer und die physiologischen Reize wieder stärker wirksam werden läßt. Da wir die Extravasation weißer

[1]) M. Lapinsky, Studien über die lokale Blutzirkulation im Bereiche gelähmter Nerven, Archiv f. Anat. u. Physiol., physiol. Abtlg., Suppl. 1899.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

und roter Blutkörperchen, die Capillar- und Bindegewebsvermehrung von dem des näheren besprochenen Typus der Hyperämie abhängig gemacht haben, so verstehen wir, daß mit ihrem Verschwinden die Extravasation aufhört, die Capillaren und fixen Zellen sich nicht weiter vermehren, sondern z. T. zurückbilden. Was, gemessen an dem Zustande vor der Infektion, als vermehrtes Gewebe zur Zeit des Abschlusses unserer Versuche vorhanden war, wird in seiner Existenz unterhalten von dem noch übrigen, gegen die Norm vermehrten Teil der Capillaren und den Gefäßen, die noch immer leicht vermehrt durchströmt sind und ein vergrößertes Capillarnetz speisen.

Es bleiben nun noch die Knötchen, Tuberkel, zu besprechen übrig. Nachdem wir ihrer bereits in den bisherigen allgemeinen Zusammenfassungen gedacht haben, möchten wir hier im Zusammenhange ihre wichtigsten speziellen Eigentümlichkeiten teils wiederholen, teils ergänzend hinzufügen. Es ist bereits erwähnt worden, daß die Tuberkel aus den jeweils vermehrt im Mesenterium anwesenden Zellen zusammengesetzt sind, demgemäß also zuerst aus extravasierten Zellen, nach dem Eintritt der Bindegewebsvermehrung aus neugebildeten fixen und extravasierten Zellen; später sind es vorwiegend vermehrte Bindegewebszellen, denen Lymphocyten beigemischt sind, die die Tuberkel aufbauen. Es sind namentlich in den beiden ersten Versuchsreihen schon in den ersten Tagen neugebildete Capillaren, sei es nur in der peripherischen Zone der Tuberkel, sei es diese ganz in Maschenform durchziehend, nachgewiesen worden; besonders hervorzuheben sind die in capillarfreiem Gewebe gelegenen Tuberkel mit ihrem Capillarnetz, das eigene Zu- und Abflußwege in Gestalt weiterer Capillaren oder Gefäßchen besaß. Mit dem Fortschritt der Zeit verschwanden die Capillaren, nachdem Stase in ihnen eingetreten, aus dem zentralen Teil der Tuberkel und fanden sich beim Abschluß der Versuche nur in der peripherischen, vorwiegend aus Spindelzellen bestehenden Zone derselben, und zwar großer oder kleiner Tuberkel.

Außer den capillarhaltigen sind stets capillarfreie Knötchen vorhanden gewesen.

Wenn wir diese Eigentümlichkeiten der Tuberkel überblicken, so erkennen wir, daß sie sich im wesentlichen nur durch ihre Form von der Umgebung unterscheiden. Wir wollen daher mit der Form beginnen und versuchen, ein Verständnis derselben zu gewinnen.

Es könnte zunächst daran gedacht werden, daß es einzig und allein die Bacillen sind, die irgendwie die Gruppierung der Zellen veranlassen. Diese Vorstellung scheitert daran, daß wir sehr oft vollkommen durchsichtige Tuberkel, in denen anwesende Bacillen der Beobachtung nicht entgangen wären, und zwar kleinste und etwas größere, getroffen haben, in denen Bacillen völlig gefehlt haben. Auf der anderen Seite sind

Generated on 2019-10-04 22:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Bacillen im Zentrum der Tuberkel ein so häufiger Befund, daß es nicht angeht, eine Bedeutung jener für die Formierung von Knötchen ganz in Abrede zu stellen. Wie sind nun die Befunde miteinander zu vereinbaren?

Um diese Frage zu beantworten, müssen wir uns daran erinnern, daß wir in den zuerst auftretenden Leukocyten in Bewegung befindliche Zellen vor uns haben; als die bewegende Kraft sehen wir die Strömung in der vermehrten Gewebsflüssigkeit an, die sich aus den Capillaren ergießt und von den Lymphgefäßen aufgenommen wird; diese Flüssigkeit befördert, wie aus unseren Präparaten hervorgeht, die extravasierten Zellen durch das ganze Mesenterialgebiet hindurch. Es ist nun bei der großen, aber nicht übergroßen und dadurch Abstände ausschließenden Zahl der Leukocyten fast selbstverständlich, daß dieselben auf ihrem Wege von der Stelle der Extravasation zu den spärlichen Lymphgefäßen da und dort zusammentreffen und vermöge ihrer Klebrigkeit aneinander haften, sowie die Haftfläche für später heranbeförderte abgeben; auf diese Weise gelingt ein Verständnis für die frühesten aus extravasierten Zellen bestehenden Tuberkel. Diese Betrachtungsweise auch auf die fixen Zellen bis zu einem gewissen Grade anzuwenden, scheint uns trotz ihrer im Vergleich zu den Leukocyten zweifellos geringeren Verschiebbarkeit berechtigt; so dürfte auch in bezug auf diese mit dem Aneinanderhaften sich treffender Zellen die Grundlage für die Entstehung von Knötchen gegeben sein, die sich dann im wesentlichen durch Vermehrung vergrößern, wobei weiße Blutzellen an der Peripherie festgehalten und später eingeschlossen werden können.

Wenn es auf diese Weise gelingt, die Entstehung der bacillenfreien Knötchen verständlich zu machen, so bedarf es, um auch die häufige zentrale Lage von Bacillen bereits in kleinsten Knötchen aufzuklären, nur der weiteren Annahme, daß auch Bacillen und namentlich Häufchen von solchen in Bewegung befindliche Zellen aufzuhalten vermögen, sei es als mechanisches Hindernis, wie dies von den Tuscheteilchen anzunehmen ist, um die sich in unseren Kontrollversuchen Knötchen gebildet haben, sei es vermöge einer gewissen Klebrigkeit ihrer Substanz oder in die nächste Nähe ausgeschiedener Stoffe, — die dann die Bacillen von den Tuschepartikelchen unterscheiden und der ungleich größeren Häufigkeit der Knötchen in einem mit Tuberkelbacillen infizierten mesenterialen Bindegewebe zugrunde liegen würden.

Wir geben sehr gerne zu, daß diese Darstellung zu einem großen Teil hypothetisch und Einwänden ausgesetzt ist, möchten aber auch darauf hinweisen, daß bessere Erklärungen in der Literatur nicht vorliegen. Ist doch eine chemotaktische Wirkung der Tuberkelbacillen im Tierkörper nicht nachgewiesen, ganz abgesehen von den sie uns unannehmbar machenden Einwänden, denen die Lehre von der Chemotaxis im

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

tierischen Körper überhaupt ausgesetzt ist; auch würde diese Hypothese den bacillenfreien Knötchen und den, wie unsere Kontrollversuche ergeben haben, ohne bacilläre Infektion auftretenden Knötchen nicht gerecht werden. Ebensowenig kann der „Gewebsdruck" die Entstehung der Knötchenform verständlich machen, er kann höchstens auf schon angelegte oder ausgebildete Knötchen wirken.

Von den sonstigen Eigenschaften der Tuberkel bedarf einer Besprechung nur noch das häufige Vorkommen von Capillaren in ihnen, das mit der weit verbreiteten Vorstellung von der „Gefäßlosigkeit" der Tuberkel in Widerspruch steht. Unsere Untersuchungen am lebenden Tier sind es gewesen, denen wir diesen Nachweis zu verdanken gehabt haben, während schon im Flächenpräparat der Capillargehalt von Tuberkeln schwerer und in Schnittpräparaten, wie wir uns überzeugt haben, überhaupt nicht mit genügender Sicherheit zu erkennen war.

Die wichtigste hierher gehörige Tatsache ist, daß der Capillargehalt keine notwendige Eigentümlichkeit des Tuberkels ist, sondern nur eine häufige; entsteht ein Tuberkel in capillarfreien Teilen des Mesenteriums, wie sie stets vorhanden sind, sogar noch auf der Höhe der Capillarneubildung, so ist und bleibt er capillarfrei, entsteht er im Gebiet der neugebildeten Capillaren, z. B. in dem Capillarmantel, wie er oft ein Gefäßpaar umhüllt, so ist er häufig von solchen durchzogen. Einer besonderen Erläuterung bedürfen aber diejenigen Tuberkel, die ein in sich geschlossenes Capillarsystem (vgl. die Schemata) besitzen; hier kann der Gedanke wachwerden, daß etwa die Bacillen die Neubildung der Capillaren aus einer umschriebenen Strecke einer Arterie oder Vene verursacht und ihre Wachstumsrichtung bestimmt hätten. Indessen diese Auffassung wird dadurch unhaltbar, daß man nicht selten eine ebensolche umschriebene Capillarneubildung feststellt, ohne daß Bacillen anwesend sind und ohne daß sich daselbst ein Tuberkel ausgebildet hat. Die umschriebene Capillarneubildung ist somit in Eigentümlichkeiten der Gefäße bedingt, sie ist lediglich ein Ausdruck ihrer uns in den Reaktionsversuchen und sonst deutlich vor Augen getretenen segmentären Differenziierung, die eine physiologische Grundlage haben dürfte, welche nur im Nervensystem der Gefäße gesucht werden kann.

Es bleibt nun noch übrig, der beobachteten Zerfallsveränderungen zu gedenken.

Ihren größten Umfang erreichen dieselben an den extravasierten Zellen, weißen und roten. Mögen sie auch z. T. in Lymphgefäße gelangen und weggeführt werden, wir haben schon sehr früh so zahlreiche Leukocyten mit Kernen, die in Chromatinkörnchen verwandelt waren, angetroffen, daß ihr späteres Fehlen zu der Zeit, wo keine Extravasation mehr stattfindet, jedenfalls zum Teil auf Zerfall im Gewebe zurückzuführen ist. Die Ursache dieses Zerfalls ist wohl vorwiegend in dem

Generated on 2019-10-04 22:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

besonderen Charakter dieser Zellart begründet, die im Blute schon im physiologischen Leben in großer Zahl zugrunde geht, um so mehr wohl in dem veränderten Medium nach der Extravasation. — Der rasche Zerfall der extravasierten roten Blutkörperchen dürfte ähnlich aufzufassen sein.

An zweiter Stelle ist des Verschwindens von Capillaren zu gedenken, das, wie oben hervorgehoben, in sehr großem Umfange eintritt und dazu führt, das Capillarnetz weitmaschig zu machen. Dieser Capillarschwund erfolgt nach vorausgegangener Stase, indem, wie wir uns überzeugt haben, mit der Auflösung des Staseblutes auch die Capillarwand immer undeutlicher wird; offenbar gehört also die Berührung mit fließendem Blut dazu, daß die Capillarwand erhalten bleibt, so daß die oben erörterte Ursache der Stase auch die Ursache des Capillarschwundes ist. Zweifellos wirkt ferner die beträchtlich abnehmende Erweiterung der Gefäße in der späteren Zeit so, daß ein Teil des Capillarnetzes nicht mehr durchströmt wird und darum schwindet; dies geht besonders deutlich aus unseren Beobachtungen an der Grenze der Mäntel neugebildeter Capillaren, wie sie Gefäße umgeben und an capillarfreies Mesenterium anstoßen, hervor.

Den größten Umfang erreicht der Zerfall im zentralen Teil der Tuberkel. Wenn wir von den allerersten, aus polymorphkernigen Zellen zusammengesetzten Tuberkeln absehen, deren früher Zerfall in den obigen Bemerkungen über die Hinfälligkeit dieser Zellart besonders nach ihrer Extravasation seine Aufklärung findet, so zerfallen die mit einem Capillarnetz durchzogenen Tuberkel offenbar deswegen, weil die vorwiegend in ihrem Innern nachweislich auftretende Stase daselbst die Beziehung der neugebildeten Zellen zum Blute und der austretenden Blutflüssigkeit aufhebt. Die gleiche Wirkung muß die Verminderung der aus den Capillaren austretenden und das mesenteriale Bindegewebe durchströmenden Flüssigkeit auf die capillarfreien Tuberkel ausüben, sofern sich ein Mißverhältnis zwischen der Menge der Flüssigkeit und der von ihr in ihrer Existenz zu erhaltenden Zellen herausstellt; ein solches Mißverhältnis wird aber, wie mehrfach betont, mit dem Fortschritt der Zeit herbeigeführt und wird sich namentlich im zentralen Teil des Tuberkels, der der dichteste und somit am schwersten der Flüssigkeit zugängliche ist, bemerkbar machen.

Auch die vermehrten fixen Zellen außerhalb der Tuberkel nehmen, wie der Vergleich der Präparate ergibt, mit dem Fortschritt der Zeit an Zahl ab; in je einem Versuche aus der 2. und 3. Reihe haben wir sogar den direkten Hinweis auf einen Schwund jener Zellen in starker Deformierung der Kerne und Kernzerfall in Chromatinkörnchen gefunden. Dieselben Ursachen, die wir soeben für die Rückbildungsvorgänge in Tuberkeln angeführt haben, sind geeignet, auch den letzterwähnten Vorgang zu erklären.

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-10-04 22:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Als wir die Entstehung der Knötchenform erörterten, haben wir bereits des Vorkommens bacillenfreier Tuberkel gedacht; sie sind ein keineswegs seltener Befund in allen unseren Präparaten gewesen, auch in jüngsten Tuberkeln, so daß es nicht angeht, einen nachträglichen Untergang von Bacillen anzunehmen. Man wird vielmehr durch diese Erfahrung zu der Auffassung gedrängt, daß wie die Agglutination der Zellen, deren wir bereits in diesem Sinne gedacht, so auch die weitere Entwicklung der Tuberkel ohne die Anwesenheit der Bacillen in ihnen vor sich gehen kann, eine Auffassung, die für uns, die wir die Hyperämie als Ursache der Zellvermehrung ansehen, nichts befremdendes hat.

Dagegen bleibt es sehr auffällig und unerklärlich, daß wir mehrere Male überhaupt keine Bacillen in ganzen großen Flächenpräparaten haben finden können.

II. Teil.

Zu dem zweiten Teil unserer Untersuchungen haben uns, außer den besprochenen Erfahrungen über die abnorme Reaktion der Strombahn im tuberkulösen Gebiet, einige Beobachtungen angeregt, die wir in der ersten Versuchsreihe gemacht und oben mitgeteilt, bisher aber unerörtert gelassen haben; sie sollen hier noch einmal Platz finden.

Im 4. Versuch, 6 Tage nach der Bepinselung, und im 6. Versuch, 13 Tage nach derselben, haben wir eine vom Infektionsort weit entfernt gelegene Dünndarmschlinge herausgeholt und das Mesenterium, an dessen Aussehen, Strombahn und Strömungsgeschwindigkeit nicht das geringste Abnorme auffiel, mit Suprareninlösung im 1. Falle, mit Sublimatlösung im 2. Falle berieselt: es hat sich eine Abschwächung der Reaktion, und zwar eine Verzögerung der Verengerung ergeben, die Erregbarkeit der Constrictoren war also herabgesetzt. Als Ursache konnte nur eine Beeinflussung des Gefäßnervensystems von dem infizierten Duodenalmesenterium her in Betracht kommen, die ihrerseits durch gelöste, in das Blut aufgenommene Produkte der Tuberkelbacillen, sei es ihres Stoffwechsels, sei es ihres Zerfalles, hervorgerufen sein konnte.

Die hierdurch angeregten Versuche sind mit (dem glycerinfreien) Tuberkulol B (Merck[1]) und mit Alttuberkulin (Merck[2]) angestellt

[1]) Tuberkulol B (Präparat von Landmann) stellt die wässerigen Extrakte dar, „welche durch fraktionierte Extraktion der Bakterienleiber bei schrittweise steigender Temperatur gewonnen werden und welche also die bei niederer Temperatur gewinnbaren Extraktein völlig unveränderter Form enthalten, daneben aber auch die nur bei höherer Temperatur darstellbaren Endotoxine."

[2]) Die im Vergleich zur Verwendung des Tuberkulins beim Menschen hohen Dosen sind nach der allgemeinen Erfahrung dem Kaninchenkörper, der z. B. 5 ccm Alttuberkulin ohne schwerere Schädigung erträgt, angemessen und auch in den Versuchen anderer Autoren angewandt worden.

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-10-04 22:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

worden, und zwar teils mit Berieselung des Mesenteriums, teils mit subcutaner Injektion, sowohl bei gesunden als bei mit Tuberkelbacillen, und zwar bovinen, infizierten Tieren. Nach der Tötung der im gesunden Zustande zum Versuche verwandten Kaninchen hat die sorgfältig vorgenommene Sektion niemals etwas Tuberkulöses nachgewiesen.

Wir beginnen mit einer Übersicht über die Beobachtungen bei den Tuberkulolversuchen.

A. Versuche an gesunden Tieren.

I. Berieselung des Duodenalmesenteriums mit Tuberkulollösungen und mikroskopische Besichtigung desselben.

1. Tuberkulollösungen von verschiedener Konzentration zwischen 1 : 5000 und 1 : 50 ccm Kochsalzlösung, Berieselung auf je 6 Minuten: Kein Einfluß auf Weite und Geschwindigkeit.

2. Berieselung mit Tuberkulol 1 : 25: Nach 1 Minute leichte Verengerung der Arterie und Capillaren, leichte Verlangsamung des Venenstromes. In den folgenden 5 Minuten Zunahme der Verengerung; die Weite der Arterie, die vor der Berieselung mit Tuberkolul 2 gemessen hatte, schwankt zwischen 1 und $1^1/_2$. Beim Übergang zur Berieselung mit Kochsalzlösung stellt sich schnell der (normale) Ausgangszustand wieder her.

Berieselung derselben Stelle mit Tuberkulol 1 : 10: Nach $^1/_2$ Minute verengt sich die Arterie auf 1 und behält dieses Maß während der 4 Minuten langen Berieselung. Nach Übergang zur Kochsalzlösung Wiederherstellung des (normalen) Ausgangszustandes.

3. Berieselung mit Tuberkulol 1 : 25: Vor der Berieselung langsamer Strom. Nach 5 Minuten langer Berieselung nimmt die Verlangsamung zu und ist nach 6 und 8 Minuten sehr beträchtlich. — Unter Berieselung mit Kochsalzlösung wird die Strömung wieder etwas schneller.

II. Subcutane Injektion von Tuberkulol und mikroskopische Besichtigung des Duodenalmesenteriums.

1. 4 Stunden nach Injektion von 0,1 ccm Tuberukulol: Nichts auffälliges an Strombahnweite und Strömungsgeschwindigkeit.

Berieselung mit Suprareninlösung: Sofortiger Verschluß der Arterie und Capillaren (wie beim normalen Tier).

2. 24 Stunden nach Injektion von 0,1 ccm Tuberkulol: Nichts auffälliges an Strombahn und Strömungsgeschwindigkeit.

Berieselung mit Suprareninlösung: Starke Verengerung der (sehr kleinen) Arterie, $^1/_2$ Minute später ist das Ausgangsmaß wiederhergestellt, der Venenstrom aber verlangsamt. Nach 2 Minuten ist die Arterie etwas weiter als vor der Reaktion, der Venenstrom verlangsamt.

Nach Übergang zur Berieselung mit Kochsalzlösung tritt Verschluß der Arterie und Capillaren ein und hält an.

3. 24 Stunden nach Injektion von 0,1 ccm Tuberkulol: Nichts auffälliges.

Berieselung mit Suprareninlösung: Nach $^1/_2$ Minute kurzer Verschluß der Arterie und Capillaren, dann erweitern sich Arterie und Capillaren wieder, ohne die Ausgangsweite zu erreichen. Strömung leicht verlangsamt.

4. 24 Stunden nach Injektion von 2,5 ccm Tuberkulol: Nichts auffälliges an Strombahnweite und Strömungsgeschwindigkeit.

Berieselung mit Suprareninlösung: Nach $^3/_4$ Minute Arterie leicht verengt, Venenstrom leicht verlangsamt. Nach $4^1/_2$ Minuten Arterie wieder von

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

der gleichen Weite wie vor der Suprarenineinwirkung, Venenstrom leicht verlangsamt.

Kochsalzlösung: Nach $2^1/_2$ Minuten Arterie so stark verengt, daß die Strömung fast aufhört. Im Verlauf der folgenden Minuten ist die Arterie zeitweilig verschlossen, unter Aufhebung des Venenblutstromes, zeitweilig sehr stark verengt bei stark verlangsamter Strömung.

B. Versuche an tuberkulösen Tieren (Infektion des Duodenalmesenteriums durch Benetzung mit Bacillenaufschwemmung).

I. Berieselung mit Tuberkulol.

1. 8 Tage nach der Infektion, Tuberkulol 1 : 50. Duodenalmesenterium makroskopisch leicht getrübt, wie sich mikroskopisch ergibt, durch die Anwesenheit von Tuberkeln. Beobachtet wird ein Tuberkel mit Capillaren nahe einer kleinen Arterie und Vene.

Berieselung mit Tuberkulol 1 : 50: Nach $^3/_4$ Minuten Verengerung der Arterie, nach 1 Minute Verlangsamung des Arterien-, Capillar- und Venenstromes, nach $1^1/_2$ Minuten treten einzelne Stasecapillaren und eine Ekchymose auf. In den folgenden zwei Minuten wird die Arterie wieder weiter, die Strömung wieder etwas schneller, in den meisten Stasecapillaren kommt die Strömung wieder in Gang.

Berieselung mit Kochsalzlösung: Es stellt sich der Zustand wie vor der Tuberkulol-Berieselung wieder her.

Bei einer zweiten Berieselung der nämlichen Stelle auf 4 Minuten: Dieselbe Wirkung wie oben beschrieben; sie verschwindet auf Berieselung mit Kochsalzlösung.

2. 9 Tage nach der Infektion, Tuberkulol 1 : 25.

Beobachtet wird ein großer zentral trüber Tuberkel mit vielen (neugebildeten) Capillaren an der Peripherie und kleiner Arterie und Vene in seiner Nähe.

Berieselung mit Tuberkulol: 1 :25. Bei 8 Minuten langer Einwirkung und während der nachfolgenden Kochsalzberieselung keine Änderung der Weite und Geschwindigkeit.

II. Subcutane Injektion von Tuberkulol.

1. Infektion vor 38 Stunden. Beobachtung 5 Stunden nach der subcutanen Injektion von 0,1 Tuberkulol. Spärliche Tuberkel meist mit Capillaren. Keine Verlangsamung des Blutstromes, keine Stasecapillaren oder Ekchymosen.

Berieselung mit Suprareninlösung: Nach $^1/_4$ Minute fast vollständiger Verschluß der Arterie.

2. Infektion vor 14 Tagen. Beobachtung 1 Tag nach der subcutanen Injektion von 0,1 ccm Tuberkulol.

Nichts auffälliges an der Strömung und Weite.

3. Infektion vor 21 Tagen. Beobachtung 2 Tage nach der subcutanen Injektion von 0,4 ccm Tuberkulol.

4. Infektion vor 12 Tagen. Beobachtung 1 Tag nach der subcutanen Injektion von 1 ccm Tuberkulol.

Auch in diesen beiden Versuchen nichts auffälliges an der Strömung und Weite.

5. Infektion vor 12 Tagen. Beobachtung 2 Tage nach der subcutanen Injektion von 1,5 ccm Tuberkulol.

Sehr starke allgemeine Capillarneubildung, ziemlich zahlreiche distinkte und verwaschen begrenzte Tuberkel mit Capillaren in der peripherischen Zone.

Die ganze Strombahn auffällig erweitert und stark verlangsamt durchströmt. Hier und da Stasecapillaren und kleine Ekchymosen, die sich während des Versuches nicht vermehren.

6. Infektion vor 24 Tagen. Beobachtung 1 Tag nach der subcutanen Injektion von 2,5 ccm Tuberkulol.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Es fallen sofort hier und da kleine Ekchymosen auf.

Mikroskopisch: Auffällig erweiterte Strombahn und stark verlangsamte Strömung. Ziemlich zahlreiche Ekchymosen und Stasecapillaren.

Berieselung mit Suprareninlösung: Nach 3 Minuten allgemeine Stase.

Kochsalzlösung: Die Strömung kommt allmählich wieder in langsamen Gang.

Die Sektion hat bei allen Tieren auch außerhalb des Duodenalmesenteriums Tuberkel an anderen Stellen des Bauchfelles und im Netz nachgewiesen.

Aus den Versuchen an gesunden Tieren geht hervor, daß von einer gewissen Konzentrationsstärke an Tuberkulollösungen eine schwache Einwirkung auf ein mit ihnen berieseltes Stromgebiet besitzen, indem sie eine leichte Constrictorenreizung ausüben oder eine bestehende Verlangsamung steigern, Folgen, die durch Berieselung mit Kochsalzlösung rasch zu beseitigen sind.

Die subcutane Injektion von Tuberkolollösungen verschiedener Stärke hat auf die 4—24 Stunden später mikroskopisch untersuchte Strombahnweite und Strömungsgeschwindigkeit im Mesenterium keinen sichtbaren Einfluß ausgeübt, wohl aber hat sie sehr früh, schon 24 Stunden nach der Injektion, die Empfänglichkeit gegenüber Suprarenin als starkem Constrictorenreiz deutlich herabgesetzt. Statt sofortigen Verschlusses der sehr kleinen Arterien auf längere Zeit trat erst nach einiger Zeit eine Verengerung, einmal auch Verschluß, auf kurze Zeit auf, in einem Versuch von leichter Erweiterung gefolgt; in den Versuchen, in denen während der Suprareninberieselung selbst nur Verengerung eingetreten war, hat sich Verschluß nach Übergang zur Berieselung mit Kochsalzlösung eingestellt, d. h. also nachdem mit dem Wechsel der Berieselungsflüssigkeit ein neuer Reiz gesetzt worden war.

Die Versuche mit Tuberkulol an tuberkulösen Tieren haben in den 2 Versuchen, wo Berieselung angewandt worden ist, kein übereinstimmendes Resultat gegeben; einmal keine Wirkung, einmal eine starke, nämlich Verengerung, gefolgt von Verlangsamung, die sich stellenweise zur Stase steigerte, im ersten Falle bei Anwendung einer stärkeren Dosis 9 Tage, im 2. Falle bei schwächerer Dosis etwas früher, 8 Tage nach der Infektion. Es hätte einer größeren Reihe von Versuchen bedurft, diesen Gegensatz aufzuklären, wir haben vorgezogen, die Wirkung des subcutan injizierten Tuberkulols an der tuberkulösen Stelle des Mesenteriums genauer zu untersuchen.

Dabei hat sich ergeben, daß, wenn die Dosis des Tuberkulols eine gewisse Höhe (1,5 ccm) erreicht oder überschritten hatte und eine gewisse Zeit (mindestens 12 Tage) seit der Infektion verflossen war, zu dieser Zeit, in der nach Maßgabe der früheren Versuche bei der mikroskopischen Untersuchung an Weite und Geschwindigkeit nichts auffälliges mehr hätte nachweisbar sein dürfen, die Strombahn aufs stärkste erweitert, die Blutströmung aufs stärkste, bis zur Stase und Ekchymosenbildung, verlangsamt war.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Es folgen nun die mit **Tuberkulin** angestellten Versuche.

Wir haben Tuberkulin-Merck für die kleinen subcutan gegebenen Dosen, dagegen, um vor einer Nebenwirkung des im Tuberkulin enthaltenen Glycerins geschützt zu sein, Tuberculinum siccum (Höchst) (0,01 g = 1 ccm Alttuberkulin) für die größeren Dosen verwandt, desgleichen ausschließlich für Herstellung der zur Berieselung dienenden Lösungen.

A. Versuche an gesunden Tieren.

I. Berieselung des Duodenalmesenteriums mit Lösungen von Tuberculinum siccum.

1. 0,01 : 25 auf 7 Minuten mit nachfolgender Kochsalzberieselung: keine Einwirkung.

2. 0,1 : 25,0 auf 10 Minuten mit nachfolgender Kochsalzberieselung: Nach 1 Minute leichte Verengerung der Arterie und Capillaren, Verlangsamung des Venenstromes. Nach 5 Minuten stärkere Verengerung der Arterie und Capillaren, Venenstrom stark verlangsamt. Nach 10 Minuten langer Einwirkung der Kochsalzlösung ist die Strömung und Weite wieder wie vor dem Versuch.

3. 1,0 : 25,0 auf 8 Minuten mit nachfolgender Kochsalzberieselung: Derselbe Verlauf wie im 2. Versuch mit unwesentlichen zeitlichen Differenzen.

II. Subcutane Injektion von Tuberkulin, ein- oder mehrmalig, mikroskopische Untersuchung des Duodenalmesenteriums, Reaktionsversuch mit Suprareninlösung.

a) Mehrfache Injektionen.

1. 4 Dosen (0,04; 0,05; 0,06; 0,08, zusammen 0,23 ccm) in 7 Tagen. 2 Tage nach der letzten Injektion: Kein auffälliger Befund an Weite und Geschwindigkeit. Berieselung mit Suprareninlösung: Sofortiger Verschluß der Arterien und Capillaren, Stillstand des Venenblutes (wie beim normalen Tier).

2. 5 Dosen (à 0,1), zusammen 0,5 in 9 Tagen. 4 Tage nach der letzten Injektion: Nichts auffälliges an Weite und Geschwindigkeit.

Berieselung mit Suprareninlösung: Fast sofortiger Verschluß einer kleinen Arterie (1 +), leichte Verengerung einer größeren Arterie (3 +). Nach $1^1/_4$ Minute die Äste dieser größeren Arterie ebenfalls verschlossen, die Arterie selbst auf $1^1/_2$ verengt. Nach $2^1/_4$ Minute ist die größere Arterie wieder etwas weiter, sonst derselbe Befund.

Berieselung mit Kochsalzlösung: Nach 2 Minuten ist auch die größere Arterie verschlossen.

3. 9 Dosen, zusammen 0,5, in 13 Tagen: Der am Abend des Tages der letzten Injektion angestellte Versuch verlief in allen Einzelheiten fast ebenso wie der 2. Versuch.

b) Einmalige Injektion.

4. 1 ccm Tuberkulin. Am Tage darauf Berieselung mit Suprareninlösung: Sofortiger Verschluß der Arterien und Capillaren, Stillstand des Venenblutes (wie beim normalen Tier).

5. 1 ccm Tuberkulin: 9 Tage später Berieselung mit Suprareninlösung: Sofortiger Verschluß der Arterien und Capillaren, Stillstand des Venenblutes (wie beim normalen Tier).

6. 1 ccm Tuberkulin. Am Tage nach der Injektion Berieselung mit Suprareninlösung: In der ersten halben Minute wechseln Verengerung und Erweiterung der beiden eingestellten Arterien ab. Nach 1 Minute Verschluß der kleineren, Verengerung der (ein wenig) größeren Arterie; nach $1^1/_2$ Minute ist auch diese verschlossen. Nach 3 Minuten ist die größere der beiden Arterien wieder etwas durchgängig.

Digitized by Google Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:01 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Berieselung mit Kochsalzlösung: Der Verschluß löst sich, die Verengerung nimmt ab, so daß eine verengte Strombahn mit entsprechend verlangsamter Strömung bestehen bleibt.

7. 2,5 ccm Tuberkulin. Am Tage darauf Berieselung mit Suprareninlösung: Fast momentaner Verschluß der meisten Capillaren, deutliche Verlangsamung des Venenstromes. Nach 1 Minute Arterie streckenweise deutlich verengt. Nach 2 Minuten Arterie ebenso, die Capillaren wieder durchströmt, der Venenstrom langsam. Nach 4 und 5 Minuten Capillaren wieder verschlossen, Arterie in einer Strecke sehr stark, in einer anderen leicht verengt.

Berieselung mit Kochsalzlösung: Verschluß der verengt gewesenen Arterienstrecke, starke Verengerung der übrigen Strecke; Capillaren nicht verschlossen, Venenstrom sehr träge. Nach 2 Minuten Arterie fast ganz verschlossen, ebenso die meisten Capillaren. Der Venenstrom pendelnd. Nach 3 Minuten der gleiche Befund.

B. Versuche an tuberkulösen Tieren.

I. Nach subcutaner Injektion von Tuberkelbacillen am Unterschenkel.

a) Berieselung des Duodenalmesenteriums mit Tuberculinum siccum 0,04 : 100,0.

1. 10 Tage nach der Infektion mit 0,2 mg Bacillen: Keine Beeinflussung der Weite und Geschwindigkeit.

2. 11 Tage nach der Infektion mit 0,2 mg Bacillen: Nach 4 Minuten langer Berieselung Verlangsamung der gesamten Blutströmung, bei leichter Erweiterung der Gefäße und Capillaren.

3. 18 Tage nach der Infektion mit 0,2 mg Bacillen: Derselbe Verlauf, jedoch ist die Verlangsamung stärker.

b) Berieselung des Duodenalmesenteriums mit Suprareninlösung.

α) Kleinere Dosis der injizierten Bacillen (0,2 mg).

1. 1 Tag nach der Infektion: Nach einigen Sekunden viele Capillaren verschlossen, Arterie (2) stark verengt, Venenstrom (entsprechend) verlangsamt. Nach 45 Sekunden Arterie verschlossen, Venenstrom stark verlangsamt.

2. 2 Tage nach der Infektion: Nach einigen Sekunden Verengerung der Arterie (2 +) und der Capillaren, Venenstron (entsprechend) verlangsamt. Nach $1^1/_4$ Minute hat die Arterie wieder nahezu die ursprüngliche Weite, die Capillaren haben wieder die Ausgangsweite, der Venenstrom nur leicht verlangsamt. In den folgenden Minuten mit kaum merklichen Schwankungen derselbe Befund.

Berieselung mit Kochsalzlösung: Die Arterie verengt sich auf $1^1/_2$ und zwar ungleichmäßig; viele Capillaren stark verengt; Venenstrom deutlich verlangsamt. Nach $1^1/_4$ Minute: Die noch immer ungleichmäßig verengte Arterie mißt an der engsten Stelle 1; nur noch in einigen Capillaren Strömung. Venenstrom stark verlangsamt. — Dieser Befund hält sich in den folgenden Minuten.

3. 5 Tage nach der Infektion.

Im wesentlichen derselbe Verlauf des Versuches wie beim vorigen (2.) Tier.

4. 8 Tage nach der Infektion.

Während 4 Minuten langer Berieselung keine Änderung der Weite und Geschwindigkeit.

Berieselung mit Kochsalzlösung: Leichte Verlangsamung der Strömung, keine Änderung der Weite außer Verengerung einiger Capillaren.

5. 14 Tage nach der Infektion.

Nach $^1/_2$ Minute Arterie für kurze Zeit verengt, Venenstrom (entsprechend) verlangsamt. Nach 1 Minute hat die Arterie wieder die Ausgangsweite, der Venen-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

strom noch verlangsamt. Nach $1^3/_4$ Minuten Arterie stark verengt, das Blut in den verengten Capillaren und in der (nicht verengten) Vene steht fast still.

Berieselung mit Kochsalzlösung: Völliger Verschluß der Arterie und Capillaren.

Die Sektion der 5 Tiere ergab weder makro- noch mikroskopisch etwas Besonderes; nur bei dem 3. Tiere (5 Tage nach der Infektion getötet) fand sich an der Injektionsstelle ein linsengroßer Absceß mit zahlreichen Tuberkelbacillen.

β) Größere Dosis (0,4 mg) der injizierten Bacillen.

6. 2 Tage nach der Infektion: Nach 20 Sekunden ist die Arterie ($1^1/_2$) streckenweise stark verengt, der Venenstrom verlangsamt. Nach 45 Sekunden sind die von der beobachteten, jetzt 1 messenden Arterie ausgehenden Äste verschlossen, desgleichen viele Capillaren; der Venenstrom stark verlangsamt. Nach 2 und 3 Minuten derselbe Zustand.

Berieselung mit Kochsalzlösung: Nach 1 Minute ist die Arterie fast ganz verschlossen: nur vereinzelte Capillaren noch durchströmt.

7. 4 Tage nach der Infektion: Nach 1 Minute Verlangsamung des Stromes in der Arterie (2) und Vene (3). Nach $1^1/_2$ Minuten Verengerung einer Strecke der Arterien, da wo sie in das Pankreas eintritt. Nach 3 Minuten der gleiche Zustand.

Berieselung mit Kochsalzlösung: Nach $1^1/_2$ Minuten Arterie an der angegebenen Strecke verschlossen, ebenso die Pankreascapillaren. Vor der verschlossenen Strecke steht das Arterienblut still, das Venenblut pendelt. Nach 3 Minuten der gleiche Zustand.

8. 25 Tage und

9. 28 Tage nach der Infektion: In beiden Versuchen nach schnell vorübergehender leichter Verengerung allgemeine Stase in einem Zeitraum von einigen Minuten.

Die inneren Organe bei diesen 4 Tieren makroskopisch unverändert, desgleichen die Injektionsstelle.

Die mikroskopische Untersuchung der leicht vergrößerten Knielymphdrüse und der Leistendrüsen hat in den drei ersten Versuchen dieser Gruppe keine tuberkulösen Veränderungen ergeben; Tuberkelbacillen nicht nachweisbar. — Im vierten Versuch diffuse großzellige Hyperplasie der Knielymphdrüse und einige kleinste Tuberkel aus epithelioiden Zellen mit Riesenzellen; Bacillen äußerst spärlich. — Milz, Leber, Nieren und Lungen ohne Tuberkel.

II. Nach Infektion des Duodenalmesenteriums durch Benetzung (in der früher beschriebenen Weise) frühestens vom 7. Tage ab mehrmalige subcutane Injektion von Alttuberkulin. Mikroskopische Untersuchung des Duodenalmesenteriums.

1. Erste Tuberkulininjektion 10 Tage nach der Infektion. In 11 Tagen 7 Injektionen (von 0,002 ccm auf 0,1 ccm ansteigend, im ganzen 0,254 ccm Tuberkulin). Beobachtung 21 Tage nach der Infektion, 6 Stunden nach der letzten Injektion.

Makroskopisch: Zahlreiche Tuberkel im gleichmäßig getrübten und leicht verdickten Duodenalmesenterium.

Mikroskopisch: Zahlreiche Tuberkel, teils scharf, teils verwaschen begrenzt, z. T. von Capillaren durchzogen. Ziemlich gleichmäßiges weitmaschiges Netz neugebildeter Capillaren. Strömung überall rasch, nirgends Stase oder Ekchymosen.

Berieselung mit Suprareninlösung: Innerhalb von 2 Minuten, ohne Änderung der Weite der Arterie ($1^1/_2$), zunehmende Verlangsamung der Strömung.

Berieselung mit Kochsalzlösung: Nach $^3/_4$ Minuten allgemeine Stase; Arterie $1^1/_2$.

Digitized by Google Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v / Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

2. Erste Tuberkulininjektion 9 Tage nach der Infektion. In 9 Tagen 5 Injektionen von je 0,2 ccm Tuberkulin, im ganzen 1 ccm. Beobachtung 18 Tage nach der Infektion, 6 Stunden nach der letzten Injektion.

Makroskopisch: Duodenalmesenterium etwas trüb, mit einer Anzahl kleiner grauer Tuberkel.

Mikroskopisch: Die Tuberkel scharf begrenzt, an vielen Stellen große diffuse Zellanhäufungen. Beträchtliche, wenn auch nicht gleichmäßige Capillarneubildung. Die Strombahn weit, vorwiegend langsam durchströmt. In einer genauer beobachteten Arterie und Vene besteht bald langsame Strömung, bald stockt dieselbe. In ganzen Gesichtsfeldern besteht Stase, auch ältere, bereits mehr oder minder entfärbte. Eine Anzahl ältere (mehr oder minder entfärbte) und zahlreichere frische Ekchymosen.

3. Erste Tuberkulininjektion 10 Tage nach der Infektion. In 17 Tagen 10 Injektionen von 0,0002 auf 0,5 ccm steigend, im ganzen 1,0354 ccm. Beobachtung 27 Tage nach der Infektion, 6 Stunden nach der letzten Injektion.

Makroskopisch: Zahlreiche kleine graue Knötchen. Zahlreiche Ekchymosen.

Mikroskopisch: Zahlreiche, scharf abgesetzte Tuberkel. Überall deutlich verlangsamter Blutstrom. Zahlreiche Stasecapillaren und Ekchymosen, und zwar, wie aus den Differenzen der Farbe hervorgeht, frische und ältere.

Berieselung mit Tuberculinum siccum 0,04 : 100,0: Während der 5 Minuten dauernden Berieselung zeitweilig verstärkte Verlangsamung der Strömung.

Berieselung mit Kochsalzlösung: Nach 2 Minuten Strom in der eingestellten stark geschlängelten Vene stark verlangsamt, fast bis zum Stillstand. Nach 3 und 4 Minuten ist die zugehörige Arterie leicht verengt, die Strömungsgeschwindigkeit wechselt.

4. Erste Tuberkulininjektion 7 Tage nach der Infektion. In 17 Tagen 9 Injektionen, von 0,00002 auf 0,4 ccm steigend, im ganzen 1,04446 ccm. Beobachtung 24 Tage nach der Infektion, 6 Stunden nach der letzten Injektion.

Makroskopisch: Zahlreiche kleine graue Knötchen.

Mikroskopisch: Zahlreiche, scharf begrenzte Tuberkel. Beträchtliche Capillarneubildung. Die größeren Gefäße flott durchströmt, in den mittleren und kleineren ist der Strom stark verlangsamt. Die Gefäße weit. Sehr zahlreiche ältere und frischere Stasecapillaren.

5. Erste Injektion 7 Tage nach der Infektion. In 14 Tagen 6 Injektionen, von 0,2 auf 1,0 ccm steigend, im ganzen 4 ccm. Beobachtung 22 Tage nach der Infektion, 24 Stunden nach der letzten Injektion.

Makroskopisch: Im leicht getrübten Duodenalmesenterium zahlreiche kleinste graue Knötchen.

Mikroskopisch: Zahlreiche, häufig nicht ganz scharf begrenzte Tuberkel, teils ohne, teils mit Capillaren. Starke Capillarneubildung. Alle Gefäße, auch die entfernt von Tuberkeln liegenden, äußerst langsam durchströmt. Zahlreiche Stasecapillaren in Tuberkeln. Hier und da meist etwas ältere Ekchymosen.

Berieselung mit Tuberculinum siccum 0,04 : 100,0: Bei fast 7 Minuten währender Berieselung keine Änderung des beschriebenen Zustandes.

Bei der Sektion dieser 5 Tiere sind zahlreiche Tuberkel auch an anderen Stellen des Bauchfelles gefunden worden. Die inneren Organe ohne auffälligen Befund.

Aus den Protokollen über die Tuberkulinversuche ergibt sich folgendes, und zwar zunächst für die Anwendung bei gesunden Tieren.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Berieselung mit Tuberkulinlösungen wirkt von einer bestimmten Stärke an als Constrictorenreiz; diese Reizwirkung verschwindet rasch bei Wiederaufnahme der Berieselung mit Kochsalzlösung.

Mehrfache subcutane Injektionen ändern zwar die Weite und Geschwindigkeit an der Mesenterialstrombahn nicht sichtbarlich, aber bei einer gewissen Gesamthöhe der Dosis (0,5) ist nach 9 und 13 Tagen die Erregbarkeit der Constrictoren herabgesetzt, so zwar, daß sich Arterien eines bestimmten Kalibers, die sich am unbehandelten Tier auf Suprarenin sofort verschlossen hätten, beträchtlich verspätet verschließen.

Dieselbe Wirkung kann durch die einmalige Injektion einer großen Dosis erzielt werden.

Nicht nur in der Verspätung, sondern auch in der ungleichmäßigen und unregelmäßigen Art der Verengerung und des Verschlusses der Arterien und Capillaren verrät sich der atypische Charakter der Suprareninwirkung auf die Gefäßnerven, wenn diese unter Tuberkulineinwirkung stehen.

Anders wirkt das Tuberkulin, wenn es bei tuberkulösen Tieren angewandt wird. Die erste Gruppe von Versuchen hat sich auf Tiere bezogen, denen am Unterschenkel eine geringe Menge Tuberkelbacillen injiziert worden waren.

Bei solchen Tieren hat die mit Lösungen von 0,04% (Tuberculinum siccum) vorgenommene Berieselung des Mesenteriums 11 und 18 Tage nach der Infektion Erweiterung der Strombahn und Verlangsamung der Blutströmung herbeigeführt.

Wurde bei den auf die angegebene Weise infizierten Tieren Suprareninlösung als Reagens an der Strombahn des Duodenalmesenteriums benutzt, so ist in 9 Versuchen regelmäßig, mochte eine kleinere oder größere Menge von Bacillen am Unterschenkel injiziert worden sein, die normale Suprareninwirkung auf kleine Arterien — sofortiger Verschluß auf längere Zeit — ausgeblieben, und es hat sich vom Ende des 1. Tages an bis zum 28. Tage nach der Infektion entweder eine Verspätung der Verengerung und des Verschlusses oder Ausbleiben jeglicher Verengerung (am 8. Tage nach der Infektion mit der kleinen Bacillenmenge), oder Ausgang der abgeschwächten Reaktion in Stase (25 und 28 Tage nach der größeren Bacillendosis) ergeben. Dabei sind wieder eine Reihe von Eigentümlichkeiten des Kontraktionsvorganges, wir heben aus den Protokollen besonders die segmentäre Verengerung hervor, beobachtet worden, die man am normalen Tier nie feststellen kann.

Es ist in diesen Versuchen nicht gelungen — mit einer Ausnahme, wo die Knielymphdrüse tuberkulös war— makroskopisch und, soweit die Untersuchung ein Urteil zuließ, mikroskopisch nachweisbare tuberkulöse Gewebsveränderungen hervorzurufen, wenn es auch so gut wie sicher sein dürfte, daß die Injektion eines nicht unbedeutenden Quan-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

tums virulenter Bacillen in diesem oder jenem Organ des Körpers Tuberkel hat entstehen lassen.

Die Einwirkung mehrfacher subcutaner Tuberkulininjektionen auf das vorher tuberkulös gemachte Mesenterium haben wir in den 5 Versuchen der letzten Gruppe untersucht.

Diese haben gezeigt, daß nur im ersten Versuche — mit der kleinsten Dosis und der frühesten Besichtigung — die Weite und Geschwindigkeit für das Auge unbeeinflußt geblieben war, bei Aufhebung der Erregbarkeit der Constrictoren durch Suprarenin, das, nach dem Übergange zur Kochsalzberieselung, allgemeine Stase auslöste. In den übrigen Versuchen, in denen zusammen 1 ccm Tuberkulin und mehr subcutan verabfolgt worden war, war im tuberkelhaltigen Mesenterium — das zu dieser Zeit nach der Infektion flotten Blutstrom ohne Erweiterung der Strombahn hätte zeigen müssen — die Strömung in der erweiterten Strombahn stark verlangsamt bis zu mehr oder weniger ausgedehnter Stase und Infarzierung; auch schon vor der Besichtigung war hier und da Stase und Ekchymosenbildung aufgetreten.

In diesem Zustande der Strombahn vorgenommene Tuberkulinberieselung hat einmal leicht verlangsamend, einmal überhaupt nicht ändernd eingewirkt.

Aus den soeben besprochenen Versuchen des zweiten Hauptteiles unserer Abhandlung hat sich folgendes ergeben.

Tuberkulol B und Tuberkulin wirken von einer gewissen Höhe der Konzentration ab l o k a l angewandt als Gefäßnervenreize am Mesenterium g e s u n d e r Kaninchen und zwar als Constrictorenreiz, während Dilatation mit Verlangsamung auch durch starke Dosis nicht zu erzielen ist.

S u b c u t a n verabfolgt setzen Tuberkulol und Tuberkulin, wieder bei Anwendung in einer bestimmten Stärke, die Erregbarkeit der Constrictoren im Mesenterium g e s u n d e r Tiere herab. Im tuberkulösen Mesenterium außerdem — nach vorausgegangener Reizung — die der Dilatatoren, so daß sich die Strömung in der erweiterten Strombahn verlangsamt und in einem großen Teil derselben erlischt.

Es hat sich aus den Versuchen weiter ergeben, daß sich das Gefäßnervensystem von Tieren, die mit Tuberkelbacillen infiziert sind, an Orten, wo tuberkulöse Veränderungen fehlen, gegenüber experimentell gesetzten l o k a l e n Reizen, mögen sie von Tuberkelbacillen stammen (Tuberkulin) oder ganz andersartig (Suprarenin) sein, in ähnlicher Weise abweichend verhält, so daß also diese Reize bei den infizierten Tieren zu bestimmter Zeit nach der Infektion keine Verengerung, sondern Erweiterung mit Verlangsamung hervorrufen.

Generated on 2019-10-04 22:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Im ersten Hauptteil haben wir als das Ergebnis von Experimenten angegeben, daß im Vergleiche zu der Konstriktion der Strombahn ihrer mit Verlangsamung verbundenen Erweiterung eine stärkere Form der Reizung entspricht; wir dürfen somit dem Tuberkulol und Tuberkulin eine stärkere Beeinflussung der Gefäßnerven im tuberkulösen Gewebe zuschreiben als im normalen.

Wir gehen nun dazu über, die gewonnenen Ergebnisse zur Erläuterung der Tuberkulinwirkung zu verwenden.

R. Koch fand bei tuberkulösen Meerschweinchen, die durch Tuberkulin getötet waren, folgende Veränderungen: starke bis violette Rötung der Impfstelle, ihrer Umgebung und der zugehörigen Lymphdrüsen, dunkelrote („schwärzlich-rote") bis hanfkorngroße Flecken an der Oberfläche der Milz und Leber, denen „eine enorme Erweiterung der Capillaren" in der nächsten Umgebung der Tuberkel zugrunde lag: „die Capillaren sind vollgestopft mit roten Blutkörperchen, daß es so aussieht, als sei hier der Blutstrom zum vollständigen Stillstand gekommen"; ausnahmsweise waren die roten Flecke Ekchymosen. Ähnliche Veränderungen, wenn auch weniger regelmäßig und ausgesprochen, traf Koch in den Lungen der Tiere an.

Die beschriebenen Befunde sind dieselben, die wir nach subcutaner Verabfolgung von Tuberkulin unter dem Mikrokops beim lebenden und getöteten Tier in der nächsten und weiteren Umgebung der Tuberkel beobachtet und als Wirkung des Tuberkulins auf die Gefäßnerven nachgewiesen haben. Während also in dem grundlegenden Kochschen Versuche das Tuberkulin in größerer Entfernung von den Tuberkeln die Gefäßnerven unbeeinflußt gelassen hatte, so daß daselbst die Constrictoren erregbar geblieben waren und ihre beim Sterben zustande kommende Reizung zur Entleerung des Blutes in die Venen geführt hatte, hatte in der Nähe der Tuberkel unter dem Einfluß der Tuberkelbacillen und ihrer Produkte nach Aufhebung der Erregbarkeit der Constrictoren eine Dilatatorenreizung mit Verlangsamung des Blutstromes bestanden, die sich infolge der Tuberkulinverabfolgung gesteigert und mit Stase geendigt hatte. Diese von Koch in der Leiche durch Tuberkulin getöteter tuberkulöser Tieren entdeckte „Tuberkulinreaktion" ist somit der Ausdruck der von uns eingehend studierten erhöhten Empfindlichkeit der Gefäßnerven in tuberkulösem Gewebe.

Die örtliche Tuberkulinreaktion zu diagnostischen Zwecken am Tier und Menschen wird mit subcutaner Injektion kleiner Dosen von Tuberkulin erzielt und nach Koch am besten am Lupus studiert. Nach seiner Schilderung beobachtet man an der lupösen Stelle Rötung und Schwellung, die immer mehr zunehmen und schließlich einen ganz bedeutenden Grad erreichen, „so daß das Lupusgewebe stellenweise braunrot und nekrotisch wird". „An schärfer abgegrenzten Lupusherden war öfters

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

die stark geschwollene und braunrot gewordene Stelle von einem weißlichen, fast einen Zentimeter breiten Saum eingefaßt, der seinerseits wieder von einem lebhaft gerötetem Hof umgeben war." „Die Lupusherde selbst haben sich mit Kruste von aussickerndem und an der Luft vertrocknetem Serum bedeckt, sie verwandeln sich in Borken, welche nach zwei bis drei Wochen abfallen." Die histiologische Forschung hat diesen Befund dahin ergänzt, daß im Bereich und in der Umgebung der Knötchen eine Extravasation von teilweise zu Fibrin gerinnender Flüssigkeit und von weißen Blutkörperchen statthat.

Wir haben in der Reaktion des Lupus auf Tuberkulin wieder den Ausdruck der stärkeren Beeinflußbarkeit der Gefäßnerven eines tuberkulösen Gebietes durch Tuberkulin vor uns und zwar im Vergleich zu dem, was sich in der Umgebung der Tuberkel eines durch Tuberkulin getöteten Tieres abspielt, die Wirkung einer schwächeren Reizung jener Nerven. Hat sich doch aus den Experimenten ergeben, daß schwächere Reize diejenige Form der Reizung der Dilatatoren und der Verminderung des Einflusses der Gefäßnerven auf die Arbeitsleistung der Strombahnwand hervorrufen, bei der das Blut unter Randstellung der weißen Blutkörperchen verlangsamt fließt und diese samt Flüssigkeit nach außen treten läßt, während stärkere Reize die stärkere Verlangsamung herbeiführen, bei der die Extravasation von Leukocyten und die Exsudation unterbleiben und die nach Verlust der Erregbarkeit der Gefäßnerven in Stase übergeht. Es ist nur natürlich, daß die kleinere Dosis von Tuberkulin den akutentzündlichen Typus der Stromverlangsamung — im Lupus —, die größere Dosis die Stase hervorruft, die Koch an den Tuberkeln der durch Tuberkulin getöteten Tiere gefunden hatte.

Daß der Tuberkulinreaktion am tuberkulösen Herde eine Reizung der Gefäßnerven zugrunde liegt, wird besonders klar beleuchtet durch die oben erwähnte Erfahrung Kochs, daß um den in der angegebenen Weise durch Tuberkulin beeinflußten Tuberkel zunächst ein blasser, dann ein lebhaft roter Hof herumgehen kann. Es ergibt sich aus unseren einleitenden allgemeinen Bemerkungen, daß die nächst geringere Reizwirkung in Constrictorenerregung und die geringste in Dilatatorenreizung bei Erhaltensein der Erregbarkeit der Constrictoren — ohne Erregung derselben durch den zu schwachen, nur die Dilatatoren ansprechenden Reiz — besteht, während deren das Blut in der erweiterten Strombahn beschleunigt, also lebhaft gerötet, fließt. Wir haben somit am Tuberkel und seinen Capillaren und an den Capillaren und Gefäßchen seiner näheren und weiteren Umgebung eine Abstufung der Reizwirkung des Tuberkulins vor uns, die aufs strengste den Gesetzen über Reizung der Gefäßnerven entspricht, wie sie die experimentelle Physiologie und Pathologie ermittelt haben.

Ähnlich wie sie besonders am Lupus mit unbewaffnetem Auge und mit

Generated on 2019-10-04 22:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Hilfe des Mikroskops bekannt geworden ist, verläuft die Tuberkulinreaktion zweifellos an den inneren Organen. Stets handelt es sich um Rötung und Schwellung, um Hyperämie des mit Extravasation weißer Blutkörperchen und mit Exsudation verbundenen Typus der Dilatatorenreizung, nicht selten mit Schmerzhaftigkeit einhergehend.

Die enge Beziehung zwischen den beiden Typen der Stromverlangsamung, der akut entzündlichen und der mit Stase endigenden, macht es begreiflich, daß im Verlauf der Tuberkulinreaktion beide nebeneinander bestehen können. Es wird denn auch mitgeteilt, daß nach subcutaner Tuberkulininjektion zu diagnostischen Zwecken im tuberkulösen Gebiet Blutungen auftreten können, z. B. in den Lungen, indem blutiger Auswurf, in den Nieren, indem Blutharn beobachtet worden ist. Da bei beiden Typen der Stromverlangsamung das Blut auf die Dauer zum Stillstand kommen kann, so ist es weiter verständlich, wenn als seltener, stärkster Effekt im Verlauf einer Tuberkulinreaktion oder im Anschluß an dieselbe Nekrose, z. B. Ulceration eines Lupus, Aufbruch einer Fistel, eintritt, ein Gewebszerfall, wie er sich überall da einstellt, wo die Blutströmung aufgehoben wird.

Wenn man somit von verschiedenen Graden der Tuberkulinreaktion sprechen kann, so werden dieselben von dem verschiedenen Charakter der von dem Mittel im einzelnen Falle hervorgebrachten Reizwirkung auf die Gefäßnerven bestimmt. Die Ursachen dieser Unterschiede sind zweifellos mannigfaltig, indessen wird eine derselben auch durch unsere Versuche in ein helles Licht gesetzt, nämlich der Einfluß des verschiedenen Alters der tuberkulösen Gewebsveränderungen; haben wir doch gesehen, daß eine bestimmte Zeit seit der Infektion verflossen sein muß, auf daß die Reaktion in maximaler Stärke eintritt. In dieser Hinsicht ist es bemerkenswert, daß die lokale Beeinflussung der Gefäßmerven des tuberkulösen Gewebes durch Mittel, wie Suprarenin u. a., die sonst Konstriktion, hier aber Dilatation und Stase erzeugen, mit dem Fortschritt der Zeit seit der Infektion abnimmt, daß also ein Gegensatz zu der Beeinflußbarkeit der Gefäßnerven des tuberkulösen Herdes durch subcutane Injektion von Tuberkulin an entfernter Körperstelle besteht. — Die Aufklärung dieser merkwürdigen Tatsache muß weiteren Versuchen vorbehalten bleiben.

Wir kommen nun zu den Tuberkulinreaktionen, die in normalem Gewebe dann auftreten, wenn sich im Körper ein tuberkulöser Herd befindet. Als Grundlage ihres Verständnisses sehen wir die von uns in zahlreichen Tierversuchen nachgewiesene Tatsache an, daß die Gefäßnerven auch außerhalb eines tuberkulösen Gebietes gegen lokal applizierte Reize abnorm reagieren, wie anderen Mitteln, so Tuberkulol und Tuberkulin gegenüber.

An erster Stelle hat hier die v. Pirquetsche unblutige Cutanimpfung

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

mit Alttuberkulin zu stehen. Die durch das Tuberkulin bewirkte Reaktion an der Impfstelle und ihrer Umgebung besteht in Hyperämie mit Exsudation von Flüssigkeit und Extravasation weißer Blutkörperchen in Form einer Papel, während sich an der ebenso mechanisch lädierten, aber nicht mit Tuberkulin benetzten Kontrollstelle dieselben Vorgänge in weit geringerer Stärke abspielen, so daß keine Papel entsteht. Es kann nach unseren Tierversuchen und den aus ihnen gezogenen Folgerungen nicht zweifelhaft sein, daß wir es in der v. Pirquetschen Reaktion mit dem oft erwähnten Reizungs- und Erregbarkeitszustande der Gefäßnerven zu tun haben, von dem Erweiterung der Strombahn und Verlangsamung der Blutströmung mit Exsudation und Extravasation abhängig sind, und daß diese Reizungsfolgen bei einem tuberkulös infizierten Individuum deswegen stärker ausfallen, weil sein Gesamtgefäßnervensystem leichter erregbar ist. Auch die tuberkelähnlichen Bildungen, die nach der v. Pirquetschen Impfung — nach unseren eigenen Erfahrungen sehr selten — auftreten, erklären sich, sofern und soweit nicht Bacillen im Spiele sind, als Wirkung des Tuberkulins in derselben Weise, wie wir es von dem Tuberkel im 1. Teile gesehen haben, um so mehr, als es nach unseren oben wiedergegebenen Beobachtungen keineswegs sicher ist, daß zur Entstehung eines Tuberkels die Gegenwart von Bacillen notwendig ist.

Auf Eintritt und Ausbleiben, sowie Grad der Ausbildung der v. Pirquetschen Reaktion sind, wie die Erfahrung gelehrt hat, mancherlei Einflüsse von Bedeutung; ihre Beziehung zu der konstitutionellen Erregbarkeit des Gefäßnervensystems und ihren Alterationen insbesondere durch Krankheiten, namentlich der Haut, zu erforschen, sehen wir als eine wichtige Aufgabe der experimentellen Forschung am Menschen an[1]).

Die von Moro getroffene Modifikation der v. Pirquetschen Reaktion (sogen. Percutanreaktion mit der Moroschen Tuberkulinsalbe) bedarf in ihrem im wesentlichen übereinstimmenden Verlauf keiner weiteren Worte zur Begründung, daß das Tuberkulin am Nervensystem und zwar dem besonders erregbaren des tuberkulös infizierten Körpers angreift. Einer besonderen Erwähnung bedürfen aber die Beobachtungen, die Moro (1908) unter dem Titel „Tuberkulinreaktion und Nervensystem“[2]) mitgeteilt hat: 1. Auftreten einer „kontralateralen Reaktion“, an der dem Inunktionsorte symmetrischen Hautstelle,

---

[1]) In dieser Hinsicht ist es von Interesse, daß neuerdings (1914) Cronquist (Beobachtungen über den Ablauf der v. Pirquetschen Reaktion bei Kindern, Jahrbuch f. Kinderheilkunde **79**, H. 1) nachgewiesen hat, daß die v. Pirquetsche Reaktion stärker verläuft bei Kindern mit sog. exsudativer Diathese, d. h. bei Kindern, deren Gefäßnervensystem (wie es scheint, unter dem Einflusse von Ernährungsstörungen) eine erhöhte Erregbarkeit besitzt.

[2]) E. Moro, Klinische Überempfindlichkeit, Münch. med. Wochenschr. **55**, 1908.

Generated on 2019-10-04 22:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

z. B. an der anderen Mamma, 2. „disseminierte Fernreaktion“ der Haut, z. B. nach Inunktion an der Bauchhaut reaktive Hautveränderungen auch an der Brust, am Rücken, am Halse, an Stellen, die mit dem Tuberkulin nicht in Berührung gekommen waren, 3. halbseitige gürtelförmige Mitreaktion der Haut.

Moro schließt aus diesen und anderen Beobachtungen: „Der Charakter der Reaktion im Verein mit den vorgeführten Beobachtungen läßt uns die percutane Tuberkulinreaktion im wesentlichen als ein Vasomotorenphänomen erkennen, das durch eine starke Erregung vasodilatatorischer Bahnen zustandekommt.“ „Es besteht bei tuberkuloseinfizierten Individuen eine spezifische (der Tuberkulose eigentümliche) Reizbarkeit des Nervensystems gegenüber dem Tuberkulin . . .“

Moro ist also auf Grund seiner klinischen Beobachtungen zu demselben Ergebnis gekommen, wie wir durch unsere experimentellen Untersuchungen.

Wir können darauf verzichten, unter unserem Gesichtspunkte auch die übrigen auf der Grundlage der v. Pirquetschen Entdeckung geschaffenen Tuberkulinreaktionen ausführlich zu besprechen; es sei nur noch darauf aufmerksam gemacht, daß die Conjunctivalreaktion Wolff-Eisners in ihren verschiedenen Stärkegraden den Übergang von einfacher Rötung und Schwellung zu Eiterabsonderung und Ekchymosenbildung, die intracutane Reaktion bis zu Stase und Hämorrhagie mit Gewebszerfall erkennen läßt — also die Reihenfolge der Vorgänge, die nach dem physiologischen und pathologischen Experiment bei sich steigernder Reizstärke oder aber bei zunehmender Empfindlichkeit zu erwarten ist. Da man auch an der Schleimhaut der Nase, der Harnröhre, des Mastdarmes, der Scheide, der Luftwege Tuberkulinreaktionen hervorgebracht hat, kann es keinem Zweifel unterliegen, daß der ganze mit Tuberkelbacillen infizierte Körper die erhöhte Reizbarkeit des Gefäßnervensystems besitzt, die der Reaktion zugrunde liegt. Da nichts im Wege steht, auch das Fieber in Abhängigkeit von der Beeinflussung der Gefäßnerven zu bringen, so ist die Gefäßnerventheorie der Tuberkulinreaktion, soviel auch noch im einzelnen auszubauen übrigbleibt, aufs beste gestützt und geeignet, an die Stelle der anderen, Einwänden ausgesetzten und daher auch nicht zur Anerkennung durchgedrungenen Theorien zu treten.

Es kann hier nicht unsere Aufgabe sein, diese Theorien eingehend zu erörtern, nur soviel möchten wir in Hinweis auf den ersten Teil unserer Abhandlung bemerken, daß eine Tuberkulintheorie, die die Leukocyten in den Vordergrund stellt, im Widerspruch mit der Geschichte des Tuberkels steht, die nur eine vorübergehende und vergleichsweise geringe Rolle der Leukocyten kennt, und daß diejenigen Tuberkulintheorien, die von der Unwirksamkeit des Tuberkulins im gesunden Körper ausgehen,

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

gegen unsere Erfahrung verstoßen, daß Tuberkulin ein Gefäßnervenreiz auch im gesunden Körper ist, so daß nur streng gesetzmäßige quantitative Unterschiede zwischen dem Verhalten des gesunden und dem des tuberkulösen Tieres existieren.

Unsere Versuche haben gezeigt, daß die erhöhte Reizbarkeit der Gefäßnerven eines tuberkuloseinfizierten Körpers im Bereich der tuberkulösen Veränderungen und außerhalb derselben nicht nur gegen Tuberkulol und Tuberkulin besteht, sondern auch gegen Suprarenin; dieses Mittel ist lediglich als Repräsentant zahlloser anderer von uns benutzt und aufgefaßt worden und zwar mit Recht, da, wie uns frühere Versuche (Natus, l. c.) gelehrt haben, während eines irgendwie bedingten starken Erregungszustandes der Gefäßnerven und nach einem solchen, wenn die sichtbaren Folgen dieses Zustandes an der Strombahn verschwunden sind, jeder hinzutretende Reiz von einer genügenden Stärke eine stärkere Wirkung hat, als am Gefäßnervensystem eines normalen Körpers. Wirhaben somit allen Grund, uns auf die Seite derer zu stellen, die der Tuberkulinreaktion einen spezifischen Charakter, sowohl in dem Sinne, daß nur Tuberkulin eine Reaktion bei Tuberkulösen hervorruft, als in dem anderen, daß nur Tuberkulöse auf Tuberkulin reagieren, absprechen. Tuberkulin und Tuberkulol wirken, wie unsere Versuche gezeigt haben, auf das Gefäßnervensystem des gesunden und des tuberkuloseinfizierten Körpers, dort schwach, hier stark, und der tuberkulös infizierte Körper ist sowohl gegen Tuberkulin als auch gegen andere Reize besonders empfindlich. Da man zudem auch bei anderen chronisch-infektiösen Krankheiten Tuberkulinreaktion, lokale und allgemeine, beobachtet hat, kann in keinem Sinne von einer Spezifität der Tuberkulinwirkung gesprochen werden.

Der, wie bekannt, nicht einwandfrei nachgewiesene therapeutische Wert des Tuberkulins kann uns hier nur so weit beschäftigen, als unsere Versuche es zulassen. Diese haben gelehrt, daß man mit Tuberkulin Stase in tuberkulösem Gewebe erzielen kann; Stase aber bedingt die Nekrose des zugehörigen Gewebes.

In einer früheren großen Versuchsreihe[1]) hat sich herausgestellt, daß bei demjenigen chronischen Reizungszustande, bei dem die Constrictoren in ihrer Erregbarkeit beeinträchtigt, die Dilatatoren erregt sind, und eine Neigung zu Verlust der Erregbarkeit des gesamten Gefäßnervensystems besteht, — ein Typus, wie er die chronische Entzündung charakterisiert — das Bindegewebe infolge der Hyperämie zunimmt. Es ist die Annahme zulässig, daß das Tuberkulin, häufig in den Körper eingeführt, diesen Zustand der Blutströmung als Folge einer chronischen Reizwirkung auf das Gefäßnervensystem des tuberkulösen Stellen benachbarten, mehr oder minder normalen Gewebes herstellt. So würde sich

[1]) Natus, l. c. (Virchows Archiv **202**, 1910).

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Verkäsung und bindegewebige Abkapselung und, nach Resorption oder Abstoßung des Verkästen, die Vernarbung eines tuberkulösen Herdes als Folge von Tuberkulingaben erklären, — desgleichen die Wirkung anderer chemischer oder physikalischer Maßnahmen, denen man, ob mit Recht oder Unrecht mag dahingestellt bleiben, einen therapeutischen Wert zuschreibt.

Eine sorgfältige Durchsicht der Literatur hat uns gelehrt, daß ein großer Teil der Beobachtungen, die wir im vorhergehenden erwähnt haben, bereits von anderen Autoren gemacht worden sind. So ist der akutentzündliche Anfang einer tuberkulösen Infektion an verschiedenen Organen aus den mikroskopischen Befunden erschlossen worden, bei dieser und jener Untersuchung ist man auf Capillaren in Tuberkeln, auch des Bauchfelles, aufmerksam geworden und man hat einerseits an gesunden Tieren durch Tuberkulin funktionelle und Gewebsveränderungen erzeugt, andererseits, wie oben erwähnt, die durch das Mittel zu erzielenden Vorgänge, insbesondere die Kreislaufstörung, in tuberkulösem Gewebe makro- und mikroskopisch kennen gelernt. Auch ließen sich Autoren anführen, die wenigstens die Hyperämie in dem primären akutentzündlichen Stadium der tuberkulösen Infektion oder bei der Tuberkulinreaktion auf Reizung der Dilatatoren zurückgeführt haben, am deutlichsten Moro, dessen wir oben ausführlich gedacht haben. Wollten wir alle hierhergehörigen, meist beiläufig gemachten und nicht näher begründeten Äußerungen hier mitteilen, es gäbe eine lange Reihe Einzelheiten, für die bisher das verbindende Band gefehlt hat und die deswegen auch ohne Eindruck auf die Mit- und Nachwelt geblieben sind. Wir sehen daher von einer literarischen Übersicht ab und beanspruchen für uns nur, bekannte Befunde bestätigt und wesentlich erweitert und sie zu einer Theorie der Tuberkelbacillen- und Tuberkulinwirkung verarbeitet zu haben in deren Mittelpunkt das Gefäßnervensystem steht.

Erklärung der Tafel I.

Erläuterungen zu den Abbildungen nach gefärbten Flächenpräparaten des Duodenalmesenteriums, Bacillen nicht eingezeichnet. $^9/_{10}$ der Originale.

Fig. 1: 2 Tage nach der Infektion durch Injektion. Neugebildete Capillaren. Früheste Tuberkel. — Zeiß, achrom. Obj. AA, Oc. 2, Tubuslänge 150.

Fig. 2: 4 Tage nach der Infektion durch Injektion. Starker Grad von Capillarneubildung. Zwei Tuberkel, der eine capillarfrei. — Zeiß, apochrom. Obj. f = 16, Oc. 2, Tubus eingeschoben.

Fig. 3: 21 Tage nach der Infektion durch Injektion. Capillarnetz weitmaschig. Tuberkel und diffuses tuberkulöses Gewebe mit und ohne Capillaren. — Zeiß, apochrom. Obj. f = 16, Oc. 2, Tubus eingeschoben.

Fig. 4: 25 Tage nach der Infektion durch Bepinselung. Mit Capillaren versehener Tuberkel. — Zeiß, apochrom. Obj. f = 4, Oc. 2,. Tubuslänge 150.

Generated on 2019-10-04 22:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Über Cymarin.

Von

Mikizo Kuroda.

(Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Freiburg i. Br.)

Mit 2 Textfiguren.

(Eingegangen am 15. Mai 1914.)

Das Cymarin ist eine Reinsubstanz einheitlicher Zusammensetzung von Digitaliswirkung und chemischem Digitalischarakter. Praktisch scheint es ein brauchbares Ersatzmittel für die Substanzen der Folia Digitalis werden zu können, so daß die Erforschung seiner pharmakologischen Eigenschaften angezeigt erscheint, wozu Impens[1]) in vielen Punkten schon den Anfang gemacht hat. Auf Veranlassung von Prof. W. Straub habe ich folgende Punkte der Pharmakologie des Cymarins studiert.

1. Wertbestimmung.

Ich habe die Wertbestimmung nach der bekannten auf Cushny zurückgehenden sog. Einstundenmethode von Lyons und Famulener[2]) durchgeführt. Diese Methode besteht bekanntlich darin, daß am gänzlich intakten, also nicht einmal aufgebundenen Tier, diejenige minimale Giftmenge pro Gramm Frosch ermittelt wird, die in genau einer Stunde eben gerade den sog. systolischen Stillstand des Froschherzens herbeiführt. Zu diesem Zweck wird eine Serie möglichst gewichtgleicher Tiere (ich verwandte kleine Esculenten, denen ich stets 0,5 ccm Giftlösung in gleichen Teilen à 0,25 ccm in die Lymphsäcke beider Oberschenkel injizierte) mit aufsteigenden Mengen Cymarin vergiftet und die ganze Serie der Reihe nach genau eine Stunde später geöffnet und der Vergiftungszustand des Ventrikels bestimmt. Der Grenzwert ist mit hinreichender Sicherheit zu ermitteln, der Ventrikel muß weiß, kontrahiert, sein, der Vorhof pflegt noch zu pulsieren. Mechanische Reizung des Vorhofes darf keine Diastole des Ventrikels mehr zur Folge haben. Nach meiner Erfahrung, die auch diejenige von Prof. Straub ist, tut man gut, nach dem Eröffnen des Thorax besonders dann 1—2 Minuten mit der Beurteilung des Herzens zu warten, wenn man

[1]) E. Impens, Archiv f. d. ges. Physiol. **153**, 239. 1913.

[2]) Lyons and Famulener, Proc. Amer. Pharmaceut. Associat. Philadelphia **50**, 415. 1902.

Generated on 2019-10-04 22:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

das Tier vorher dekapitiert und das Rückenmark ausgebohrt hatte. Bei dieser Prozedur treten nämlich, besonders beim Grenzwert, durch die mechanische zentrale Vagusreizung[1]) wieder Diastolen auf, die einen kurzdauernden Rhythmus veranlassen. Das Herz verfällt aber dann sehr bald wieder in den Zustand, der der in ihm herrschenden Digitalisvergiftung entspricht.

Die Einstundenmethode liefert natürlich, ebenso wie alle anderen physiologischen Wertbestimmungen von Digitalissubstanzen, nur Relativitätswerte, aber in einer die Nebenumstände der Resorption und Resorptionsstörung durch Präparation am besten vermeidenden Weise.

Ich bestimmte so die Wirksamkeit des Cymarins zu 0,000002 g pro Gramm Esculenta. (Einzelheiten siehe in der Tabelle.)

Tabelle I.

Versuch	Dose pro 1 g im g	Zeit		Resultat am Ventrikel
I	0,0000001	1 Std.	–	Normaler Rhythmus
II	0,0000005	„	–	Peristaltische Bewegung
III	0,000001	„	–	Stark verlangsamter Rhythmus
IV	0,0000015	„	–	Stark verlangsamter Rhythmus
V	0,0000015	„	+	Systol. Stillstand
VI	0,0000015	„	–	Stark verlangsamter Rhythmus
VII	0,000002	„	+	Systol. Stillstand
VIII	0,000002	„	+	Systol. Stillstand
IX	0,0000025	„	+	Systol. Stillstand
X	0,0000025	„	+	Systol. Stillstand
XI	0,0000025	„	+	Systol. Stillstand
XII	0,000005	„	++	Systol. Stillstand

Zum Vergleich führe ich die Werte an, die für verschiedene Digitalissubstanzen von W. Hale[2]) mit der gleichen Methode bestimmt wurden:

Strophanthin-Merck (Kombé)	0,0000011 g pro g Frosch
Convallamarin (Merck)	0,0000047 g „ „ „
Digitoxin (Merck) krist.	0,0000085 g „ „ „
Digitalin gallicum Merck (= unreines Digitoxin)	0,000013 g „ „ „
Digitalinum germanic. (= 50% Digitonin + Digitalin. verum)	0,00007 g „ „ „
Fol. Digitalis purpurea (10% Tinct.) (auf Foliagewicht berechnet)	0,005 g „ „ „

[1]) Vgl. dazu R. Boehm, Archiv f. d. ges. Physiol. 5. 1872.

[2]) Worth Hale, Physiolog. Standardization of Digitalis. U. S. Publ. Health Service: Bull. 74. 1911.

Generated on 2019-10-04 22:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Das Kombé-Strophanthin ist von allen überhaupt bekannten Digitalisglykosiden das wirksamste, das Cymarin steht ihm mit 0,000002 g nach meinen Messungen sehr nahe, es gehört quoad Wirksamkeit also in die Strophanthingruppe und nicht in die Gruppe der viel weniger intensiv wirksamen Glykoside der Folia Digitalis purp.

2. Verhalten zum Cholesterin.

Die Windaussche Reaktion der Bildung eines wasserunlöslichen Niederschlages (Cholesterid) beim Zusammentreffen von Cholesterin und Saponin (Digitonin) wird von den echten, spezifisch wirksamen Digitalisglykosiden, die auch sonst keine Saponineigenschaften zeigen, nicht gegeben[1]). Da Saponineigenschaften der Digitaliskörper, wie sie z. B. das Helleboreïn noch zeigt (Karaulow), therapeutisch unerwünscht sind, prüfte ich das Verhalten des Cymarins zum Cholesterin. Das Ausbleiben der sichtbaren Niederschlagsbildung beim Zusammentreffen von Cymarin und Cholesterin ist für meine Fragestellung an sich nicht beweisend für das Fehlen der Reaktion überhaupt, denn es wäre denkbar, daß sich ein wasserlösliches und dann wohl stark reversibles Cholesterid bilden könnte[2]). Die Existenz eines derartigen Cholesterids könnte die physiologische Prüfung aufdecken.

Nach dem auf Riesenfeld und Lumerzheim (l. c.) zurückgehenden Verfahren von E. Oppenheimer[3]) stellte ich mir kolloidale Lösungen von Cholesterin in der Weise her, daß ich alkoholische Lösungen von Gallensteincholesterin mit Ringerscher Lösung solange verdünnte, bis eine opalescente Trübung entstand, wobei gleichzeitig der Alkohol auf unwirksame Konzentration verdünnt wurde. In diese Cholesterin-„lösung" brachte ich solche Mengen Cymarin, wie sie zur Herbeiführung deutlicher Wirkung wie der Frequenzhalbierung und des systolischen Stillstandes in der Versuchsanordnung nach W. Straub am ausgeschnittenen suspendierten Froschherzen eben nötig sind und verfolgte die Wirkung unter graphischer Registrierung. Es stellte sich heraus, daß das Cholesterin den physiologischen Titer der Cymarinlösung gar nicht ändert, mithin eine Bindung des Cymarins an das Cholesterin in meßbarer Weise nicht stattfindet. Es ist wohl anzunehmen, daß sie überhaupt nicht stattfindet, denn bei meiner außerordentlich empfindlichen Versuchsanordnung konnte ich die absolut sehr kleinen Cymarinmengen mit großen Überschüssen von Cholesterin in Beziehung bringen.

---

[1]) Karaulow, Biochem. Zeitschr. **32**, 145. 1911.

[2]) Vgl. Lummerzheim, Die hämolytische Wirkung von Cyclamincholesterin-Mischungen. Inaug.-Diss. Upsala-Stockholm 1913.

[3]) E. Oppenheimer, Fixation der Digitaliskörper. Biochem. Zeitschr. **55**. 1913.

Digitized by Google Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Dieses Resultat bestätigt sich auch von der anderen Seite her, als ich versuchte, eine einmal eingetretene Cymarinwirkung durch Auswaschen des Herzens mit Cholesterin aufzuheben. Dieses Vorhaben gelingt nicht, wenn die Vollwirkung des systolischen Stillstandes einmal eingetreten ist, auch wenn man noch so intensiv die Cholesterinlösung durch das Herz preßt.

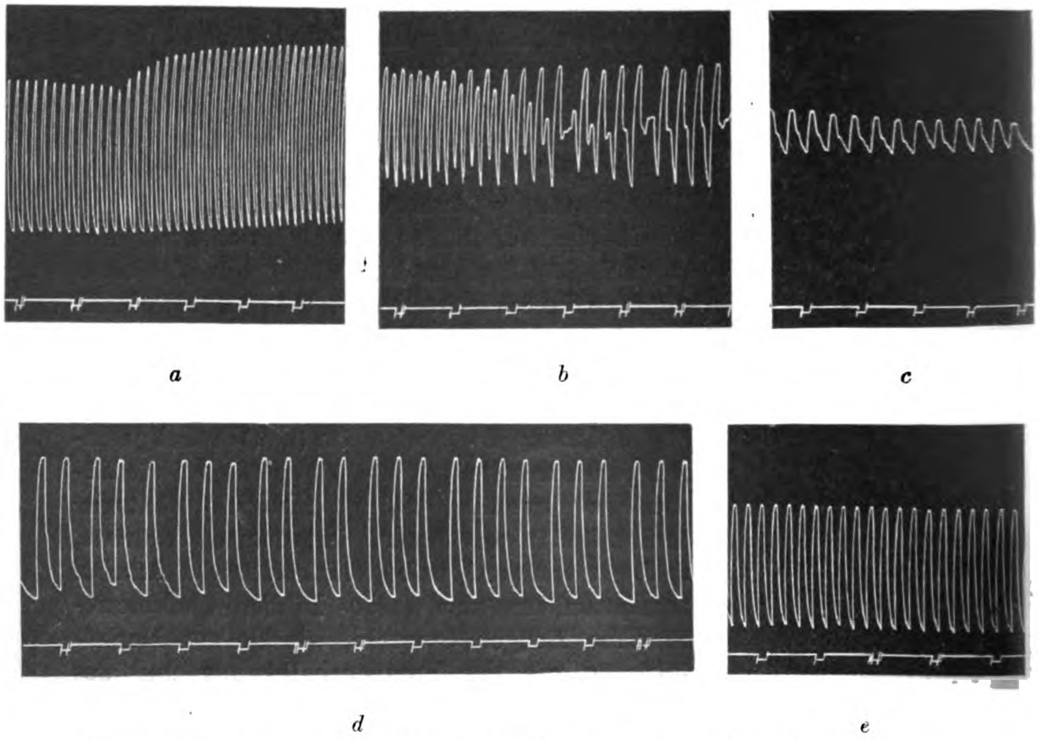


Fig. 1. Ausgeschnittenes Froschherz (Esculenta). *a* = normal und Einbringen der Cymarinlösung (0,000 000 4 g in 1 ccm). *b* und *c* Verstärkung der Wirkung. Der systolische Stillstand wurde nicht abgewartet, sondern zwischen *c* und *d* mit Cholesterin-Ringer gewaschen. *e* Erreichbarer Endzustand.

Hingegen kann man, wie die Fig. 1 zeigt, ein Herz leicht aus der Cymarinvergiftung retten, wenn man die Spülung vornimmt, solange noch einige Pulsationen bestehen, trotz schon stark entwickelter systolischer Wirkung. Diese Entgiftung ist indessen nicht auf Wirkung des Cholesterins zu setzen, denn sie gelingt in gleicher Weise, wenn mit reiner Ringerlösung gespült wird. Die Figur könnte ebenso diese letztere Waschung repräsentieren. Daraus folgt einmal, daß tatsächlich keine Cymarinentgiftung durch Cholesterin stattfindet, und zweitens, daß die Cymarinwirkung in ihrer Anfangsphase reversibel ist. Das

Generated on 2019-10-04 22:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

gleiche Verhalten wurde für andere Digitalisglykoside bekanntlich von W. Straub[1]), A. Sluyterman[2]) und besonders von V. Weizsäcker[3]) ermittelt.

3. Toxicität des Cymarins für Warmblüter (Kaninchen und Katze).

Nach den Ausführungen von Rob. A. Hatcher[4]) und seinen Mitarbeitern ist die Toxicitätsbestimmung von Digitalisglykosiden durch Ermittlung der bei subcutaner oder intravenöser Injektion tödlichen Dosis unzulänglich. Er ersetzt sie, zur Kopierung des natürlichen Resorptionsvorganges, durch die intravenöse Infusion sehr stark verdünnter Lösungen und bekommt dadurch tatsächlich an Katzen ausgezeichnete Resultate.

Zur Toxicitätsbestimmung im Hatcherschen Sinne ließ ich aus einer graduierten Bürette eine Lösung von Cymarin $^1/_{1000000}$ äußerst langsam (meistens während ca. 1 Stunde) in der Vena jugularis einfließen und notierte den Stand der Flüssigkeit in der Bürette im Moment des Herztodes des Tieres. Dieser Moment ist, wie auch Hatcher angibt, so scharf markiert, daß eine gleichzeitige Registierung der Herztätigkeit oder des Blutdruckes sich erübrigt. Zur Demonstration der Schärfe der Endreaktion gebe ich in Fig. 2 den Herztod bei Cymarininfusion $^1/_{1000000}$. Die Resultate meiner Versuche gibt die Tabelle II.

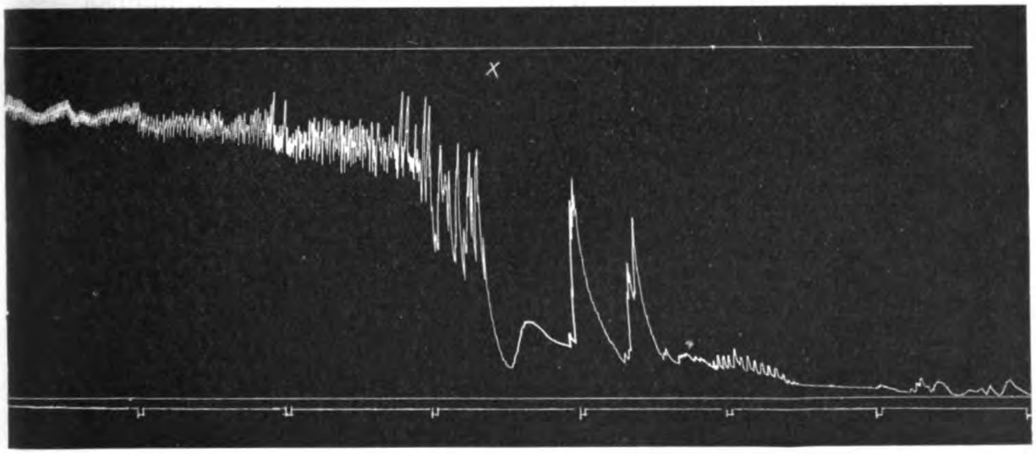


Fig. 2. Herztod der Katze. Bei × sind 0,153 mg Cymarin pro Kilo Katze eingeflossen. Obere Linie = Blutdruckhöhe des Normalzustandes.

[1]) W. Straub, l. c.

[2]) A. Sluyterman, Zeitschr. f. Biolog. **57**, 114. 1911.

[3]) V. Weizsäcker, Mechanismus der Bindung digitalinartig wirkender Herzgifte. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **72**, 347. 1913.

[4]) R. A. Hatcher and L. G. Brody, Amer. Journ. of Pharmacy. **82**, 360. 1910.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle II.

Minimale letale Dose von Cymarin bei der Katze.

Katze	Verdünnung	Tödliche Dose pro kg	Dauer der Infusion	Bemerkungen
2,800 kg	1 : 1 000 000	0,15 mg	30′	Mit Urethan narkotisiert, kein Erbrechen
2,180 „	1 : 1 000 000	0,152 „	21′	desgl.
2,900 „	1 : 1 000 000	0,12 „	16′	Mit Äther leicht narkotisiert, kein Erbrechen
2,300 „	1 : 1 000 000	0,122 „	10′	desgl.
1,800 „	1 : 1 000 000	0,1 „	52′	desgl.

Nach ihr beträgt der Mittelwert 0,13 mg Cymarin pro Kilo Katze. Für andere Digitalisglykoside bestimmten Hatcher und Brody (l. c.) mit derselben Methode:

Ouabaïn cryst. (Gratus-Strophanthin ?) . . 0,1 mg pro Kilo
Digitoxin Merck cryst. . . . . 0,3 mg „ „
Digitalinum verum . . . . 1,5 mg „ „
Digitalinum germanicum . . . . 4,0 mg „ „
Folia Digitalis . . . . 82,0 mg „ „

Das Cymarin reiht sich also auch für Warmblüter dem stärker wirkenden Strophanthin zur Seite (s. a. Froschversuche).

Des weiteren habe ich versucht, die Hatchersche Methode der Wertbestimmung von Digitalisversuchen an Kaninchen auszuproben, da diese Tiere regelmäßiger zu erhalten sind. Hatcher gibt an, mit Kaninchen stets auseinanderfallende Resultate erhalten zu haben. Ich hatte die Vermutung, daß eine nach anderen Erfahrungen (Gröber[1]) nicht unwahrscheinliche lähmende Wirkung auf die Atmung der Kaninchen die Inkonstanz der Ergebnisse bedingen könnte, und habe deshalb den möglichen Fehler durch während der ganzen Versuche unterhaltene künstliche Atmung auszuschalten versucht. Nach Ausweis der Tabelle III indessen mit Mißerfolg, denn die Werte sind nicht genügend konstant, jedenfalls viel weniger als die Werte für Katzen.

Tabelle III.

Minimale letale Dose von Cymarin beim Kaninchen.

Kaninchen	Verdünnung	Tötliche Dose pro kg	Dauer der Infusion	Bemerkungen
1,650 kg	1 : 1 000 000	0,236 mg	54′	Künstliche Atmung
2,000 „	1 : 1 000 000	0,153 „	25′	desgl.
2,200 „	1 : 1 000 000	0,359 „	1h 28′	desgl.
2,000 „	1 : 1 000 000	0,281 „	27′	desgl.

[1]) A. Gröber, Über Strophanthidin. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **72**, 328. 1913.

Generated on 2019-10-04 22:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

4. Kumulation.

Ebenfalls durch Hatcher[1]) wurde das Kumulationsvermögen der Digitalisstoffe experimentell faßbar gemacht. Hatcher fand, daß bei der intravenösen Infusion eine halbtötliche Dosis von Digitoxin (also 50 % der Dosis letalis minima) das Gift mehrere Tage lang im Herzen bleibt, so daß man z. B. nach zweimal 24 Stunden das vorvergiftete Tier mit dem fehlenden Rest von 50 % der Dosis letalis minima von Digitoxin tötlich vergiften kann. Die Digitalis-purpurea-Glykoside, und unter diesen in erster Linie das Digitoxin, zeigen dieses Haftvermögen im Warmblüterherzen am ausgesprochendsten, beim Strophanthin hingegen ist schon nach 24 Stunden die volle letale Dosis (100 %) zur Tötung eines Tieres nötig, das mit 50% der tötlichen Dosis vorbehandelt war. Abgesehen davon, daß damit die Erfahrungen der Praxis glatt bestätigt werden, ist man nun auch imstande, das Kumulationsvermögen des Herzens für bestimmte Digitalissubstanzen zu messen.

Ich bestimmte das Kumulationsvermögen von Cymarin für die Dauer von 48 Stunden, indem ich die Katzen mit 50% und 75% der Dosis letalis minima vorbehandelte und nach 48 Stunden mit der im vorigen Kapitel beschriebenen Infusionsmethode die minimale tötliche Dosis ermittelte. Das Resultat ergibt die Tabelle IV, nach der

Tabelle IV.
Persistenz des Cymarins.

Katze	Konzentration der Cymarinlösung	Vordosis in % der Dosis letalis minima	Zur Tötung nach 48 Stund. nötige Dosis in % der Dosis letalis minima	Persistenz des Cymarins %	Dauer der Infusion	Bemerkungen
2,800 kg	1 : 1000000	50	72,3	27,7	45′	Ohne Erbrechen
2,400 „	1 : 1000000	50	133,0	− 33	53′	Einige Male Würgbewegungen
3,000 „	1 : 1000000	50	117	− 17	57′	Ohne Erbrechen
2,000 „	1 : 1000000	75	73,3	26,7	40′	desgl.
2,400 „	1 : 1000000	75	77,8	22,2	43′	desgl.

in dreien der fünf Versuche nach 48 Stunden noch Reste von ca. 25% der tötlichen Dosis Cymarin im Herzen waren, während die zwei anderen in dieser Hinsicht negativ waren. Da in diesen zwei Fällen zu große Werte bei der zweiten Infusion erzielt wurden, prüfte ich die Hatcherschen Angaben mit Digitoxin nach, und fand sie so vollauf bestätigt, daß ich von einer Mitteilung meiner Digitoxinversuche absehe.

Bedenkt man, daß Hatcher für das Digitoxin eine mehrwöchentliche Verankerung im Herzen ermittelte, während nach ihm das Stro-

[1]) R. A. Hatcher, The Persistence of action of the Digitalin. Arch. of Internal Medicin 10, 268. 1912.

Generated on 2019-10-04 22:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

phanthin nach 24 Stunden schon verschwindet, so wird man nach meinen Versuchen dem Cymarin etwa dasselbe geringe Kumulationsvermögen zuschreiben müssen wie dem Strophanthin.

5. Brechwirkung.

Die Versuche über Kumulation sind auch geeignet, um Beobachtungen über die Brechwirkung des Cymarins anzustellen. Bei dieser Art der Application ist ja ein unmittelbares Erreichen des Brechzentrums ermöglicht, was nach Hatcher und Eggleston[1]) für die Brechwirkung der Digitalissubstanzen ausschlaggebend sein soll. Ich habe nun höchstens einige Würgbewegungen an meinen Tieren beobachtet, niemals den richtigen Brechakt, auch nicht an den Tieren, die nach der Vorbehandlung mit Partialdosen noch 48 Stunden lebten. Gerade diese Tiere machten einen ganz normalen Eindruck, sehr im Gegensatz zu Digitoxintieren, bei denen ja bekanntlich ein fast kontinuierliches Brechen für mehrere Tage auftritt. Somit dürfte dem Cymarin eine sehr geringe Wirkung auf das Brechzentrum zukommen.

Resultate: Das Cymarin ist pharmakologisch eine echte Digitalissubstanz, die nach Toxicität und Reversibilität der Herzwirkung dem Strophanthin sehr nahe steht, während es von den Glykosiden der Digitalis purpurea sich weit entfernt. Es hat wie das Strophanthin und entgegen den Digitalis-purpurea-Substanzen sehr geringe Kumulationseigenschaften und eine geringe Brechwirkung.

[1]) R. A. Hatcher and Cary Eggleston. Journal of Pharmakology and exp. Therapeutic 4, 113 (1912).

Generated on 2019-10-04 22:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.319510022765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Einige Versuche über das Verhalten des Blutdruckes nach Nierenentfernung und Nierenverkleinerung.

(Zur Kenntnis der nephritischen Blutdrucksteigerung.)

Von

E. Louis Backman (aus Upsala).

(Aus dem physiologischen Institut zu Innsbruck.)

(*Eingegangen am 31. Mai 1914.*)

Die bei gewissen pathologischen Veränderungen der Nieren auftretenden Drucksteigerungen haben schon vielen experimentellen Untersuchungen Anlaß gegeben, ohne daß es bisher gelungen wäre, eine vollständige Aufklärung zu bringen. Eine Übersicht gibt der Aufsatz von Senator[19]), auf welchen hier verwiesen sei. Klinisch wurde von Senator[18]), Korányi[10]), Strauß[20]) und anderen gezeigt, daß bei interstitieller Nephritis und im besonderen bei Urämie die Konzentration des Blutes erhöht ist, und schon Bright[5]) hatte die Ansicht ausgesprochen, daß die mit der Blutdrucksteigerung zusammenhängende Herzhypertrophie bei Nephritis durch die veränderte Blutbeschaffenheit hervorgerufen wird. Wurde dadurch auf diese letztere als primäre Ursache der Veränderungen des Kreislaufes hingewiesen, so ergaben die Untersuchungen von Senator[18]), Scheel[16]) u. a., daß Herzhypertrophie nur bei den mit Blutdrucksteigerung einhergehenden Nephritiden vorkommt und daß die Drucksteigerung früher eintritt, als eine nachweisbare Herzhypertrophie. So dürfte die letztere als Folge der ersteren anzusehen sein. Im Blut von chronischen Nephritikern, welche Blutdrucksteigerung aufwiesen, vasokonstriktorische Stoffe nachzuweisen, ist bisher nicht gelungen (E. Bröking und P. Trendelenburg[6]) u. a.).

Für die experimentelle Forschung ergeben sich zwei Hauptwege. Einmal kann die Veränderung des Blutdruckes bei Zufuhr solcher Stoffe zum Blut des normalen Tieres untersucht werden, welche sich voraussichtlich bei der Nierenerkrankung im Blute in vermehrter Menge finden, und auf der anderen Seite kann das Verhalten des Blutdruckes bei Entfernung oder experimenteller Schädigung der Nieren verfolgt werden. Auch liegt die Möglichkeit vor, daß eine veränderte Tätigkeit der Nebenniere bei der nephritischen Blutdrucksteigerung eine Rolle spielt, weshalb gegebenenfalls die Eingriffe an den Nieren mit solchen an den Nebennieren zu verbinden wären.

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-10-04 22:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Ich selbst[1—3]) habe nun im Jahre 1906 gefunden, daß eine Anzahl N-haltiger, organischer Stoffwechselprodukte (Harnstoff, Carbaminsäure, Kreatin, Hippursäure, Purinstoffe und Allantoin) die Tätigkeit eines isolierten und überlebenden Kaninchenherzens in beträchtlichem Grade steigert. Kürzlich habe ich weiterhin nachweisen können, daß diese Stoffe eine beachtenswerte Blutdrucksteigerung am Kaninchen nach intravenöser Injektion herbeiführen, welchen Befund Desgrez und Dorléans[7]) für die Purinstoffe bestätigt haben. Von besonderem Interesse ist aber, daß diese herzerregende und blutdrucksteigernde Wirkung schon durch solche Konzentrationen, welche während der Nephritis oder nach Nephrektomie im Blute vorkommen können, hervorgerufen wird.

Von den auf dem zweiten Wege gewonnenen Ergebnissen seien folgende erwähnt: Oertel[12]), Bradford[4]), Segale[17]) und Gayda[8]) haben doppelseitige Nephrektomie an Tieren ausgeführt und gefunden, daß die Konzentration des Blutes, sowie dessen Gehalt an Harnstoff oder Rest-N schnell gesteigert wird. Endlich meinen Schur u. Wiesel[15]) im Blute des Kaninchens nach doppelseitiger Nierenexstirpation eine mydriatisch wirksame Substanz nachweisen zu können — möglicherweise eine adrenalinähnliche Substanz.

Mit dem Verhalten des Blutdruckes bei Nierenexstirpationen hat sich in neuerer Zeit besonders Mosler[11]) befaßt. Er führte seine Untersuchungen an Kaninchen aus, denen beide Nieren exstirpiert wurden. Der Blutdruck wurde in der Karotis einmal vor der Operation und dann nochmals 48 Stunden nach ihr gemessen. Mosler schließt aus seinen Versuchen auf eine Drucksteigerung nach Nierenentfernung.

Man muß aber wohl einige Zweifel daran haben, ob diese Untersuchungen zu einwandfreien Ergebnissen führten. Die von Mosler erhaltenen Druckwerte sind sehr wechselnd und auch die Kontrollversuche weisen hier und da eine Drucksteigerung auf. Durch nur je zwei operative Blutdruckmessungen an gefesselten Tieren, die sich zudem im Zustand urämischer Erregbarkeitserhöhung befunden haben dürften, können sichere Anhaltspunkte über das Verhalten des Blutdruckes nicht erzielt werden.

Nun hatte W. Trendelenburg[21]) kürzlich eine Methode angegeben, mit der man den Blutdruck eines Tieres während unbegrenzter Zeit nach Belieben oft am ungefesselten und unnarkotisierten Tier messen kann. Die Methode besteht in der Anwendung des Gaertnerschen tonometrischen Verfahrens an Katzen mit hellen Pfotenballen. Nach zureichender Erniedrigung des Druckes in der um das Vorderbein geschobenen Manschette tritt eine starke Rötung des vorher durch sanften Druck mit den Fingern blutleer gemachten Ballens auf. Dieser Moment kann genau bestimmt und der Druck dabei am Manometer ab-

Generated on 2019-10-04 22:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

gelesen werden. Diese Methode erscheint somit sehr geeignet, die Bedeutung der Nierenexstirpation und andrer Eingriffe an den Nieren für den Blutdruck zu studieren. Auf Vorschlag von Herrn Professor W. Trendelenburg habe ich eine solche Untersuchung vorgenommen; für seine Unterstützung wie auch für Überlassung zweier eigener Versuche (Versuch I und II; s. u.) bin ich dem Genannten zu Dank verpflichtet.

Die Untersuchung ist an meist erwachsenen Katzen ausgeführt. Auf die richtige Auswahl geeigneter ruhiger Tiere kommt viel an. Bei der Blutdruckmessung wurde besonders das Verhalten des Tieres während der Messung beachtet, für welches die früher [21]) gegebene Einteilung beibehalten wurde. Die verschiedenen Grade von Ruhe des Tieres lassen sich danach folgendermaßen unterscheiden:

I. Völlige Ruhe; an Bewegungen sind nur die Atembewegungen sichtbar.

II. Fast völlige Ruhe: außerdem leichte Kopfbewegung oder leises Miauen, Schnurren, leichtes Schwanzwedeln vorhanden.

III. Leichte Unruhe: der Kopf wird etwas lebhafter bewegt, das Tier schaut umher; keine Befreiungsversuche gegen die Seitenlage oder gegen die angelegte Manschette des Gaertnerschen Apparates.

IV. Unruhe: leiche Befreiungsversuche und Abwehrbewegungen.

Vor jeder Operation wurden mehrere Blutdruckmessungen an den Katzen vorgenommen, teils um sie an die Methode zu gewöhnen, teils um die normalen Ruhewerte zu erhalten. Für die Operation der Nierenexstirpation wurde der Hautschnitt in Bauchlage des Tieres in der Mittellinie oder etwas seitwärts von ihr in Längsrichtung ausgeführt, je nachdem ob die Operation nur auf einer oder gleich auf beiden Seiten vorgenommen wurde. Man geht seitlich der langen Rückenmuskeln in Längsrichtung ein, spaltet das Nierenfettgewebe, schält die Nieren*) aus ihm heraus und luxiert sie aus der Wunde. Der Stil wird mit einer stumpfen Klammer abgeklemmt und unterbunden. Nach Fortnahme der Niere wird die Muskelwunde durch Nähte geschlossen und gegebenenfalls die anderseitige Operation gleich angeschlossen. Die Haut wird mit Michelschen Klemmen vereinigt und die Nahtstelle in der von Trendelenburg[22]) angegebenen Weise durch ein Gipsmieder vor Selbstverletzung des Tieres geschützt.

Die Operation wurde natürlich vollkommen aseptisch durchgeführt. Eine leichte Äthernarkose (reiner Äther pro narkosi) wurde verwendet. Während und nach der Operation wurde stets für genügende Wärme der Tiere gesorgt.

Es folgen zunächst die Auszüge aus den Versuchsberichten.

Versuch I.

Halberwachsene Katze. Gewicht 1300 g.

Datum	Zeit	Blutdruck in mm Hg	Verhalten	Bemerkungen
18. VII. 1913	10h	130	II	
	2,30h	Exstirpation der rechten Niere		
	3,40h	110	I	
19. VII.	9,40h	125	II	
21. VII.	5,7h	110	I—II	
22. VII.	8,14h	108	I—II	Tier munter, frißt gut
	9,00h	Exstirpation der linken Niere		
	9,22h	120	I	
	10,45h	110	I—II	

*) Die linke Niere liegt etwas mehr kaudalwärts wie die rechte.

Generated on 2019-10-04 22:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Datum	Zeit	Blutdruck in mm Hg	Verhalten	Bemerkungen
22. VII.	4,2h	103	I	
	7,00h	110	I	
	9,30h	100	I	nimmt Fleisch und Wasser
	11,57h	100	I	
		110	I—II	
	6,6h	108	I	
27. VII.	9,20h	98	I	
	11,53h	108	I	
	2,35h	108	I	
	4,7h	106	I	
	5,48h	110	I	
29. VII.	6,00h	103	I	
	10,30h	Druckmessung sub finem nicht mehr möglich		
	10,35h	Exitus.		

Sektion: Tadellose Wundheilung; Nebennieren völlig ungeschädigt.

Versuch II.

Großer Kater. Gewicht 3300 g.

Druckmessungen zwischen 18. November 1913 und 24. November 1913 zur Angewöhnung des Tieres, dann:

Datum	Zeit	Blutdruck in mm Hg	Verhalten	Bemerkungen
24. XI. 1913		125	I	
25. XI.		123	I	
26. XI.		123	I	
	4h	Exstirpation der rechten Niere		
	6h	125	I	
27. XI.	8,30h	125	I	
	12h	120	I	
	5h	120	I	
28. XI.	8,20h	120	I	
1. XII.	2,35h	120	I	
	4,30h	Exstirpation der linken Niere		
	6,00h	155	I—II	Tier etwas unruhig
	10,00h	152	I	Messung durch einen Assistenten
	12,00h	170	I	do.
2. XII.	6,00h	150	I	do.
	8,15h	150	I	
	10h	135	I	
	12h	145	I	
	3,30h	125	I	
	6,00h	118	I	
	10,00h	130	III	
3. XII.	7h	115	I	
	11,30h	125	I—II	Katze jetzt unruhiger wie bisher
	4,30h	130	I—II	
	6,00h	125	I	
4. XII.	10,30h	158	II	
5. XII.	8,30h	138	I	

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

6. XII. Erhöhte Reflexerregbarkeit, Klonischer Reflex bei Streichen der Pfoten. Tier wird in der Narkose getötet.

Sektion: Tadellose Wundheilung; außer Fehlen der Nieren und dem charakteristischen Aussehen nichts Besonderes.

Versuch III.

Erwachsene Katze, Gewicht 2100 g.

Datum	Zeit	Blutdruck in mm Hg	Verhalten	Bemerkungen
17. 4. 1914	11,00h	110	I	
	11,30h	115	I—II	
	4,30h	115	II	
18. IV.	10,00h	105	I—II	
	11,00h	107	I—II	
	3,00h	116	II—III	
20. IV.	9,30—10,30h	Doppelseitige Nierenexstirpation		
	10,40h	115	I	Nach der Operation ab und zu sehr erregt, beißt sich selbst, miaut usw. Von 2h ab ruhig, stumpfsinnig
	10,45h	112	I—II	
	11,45h	115	II	
	12,00h	115	II—III	
	3,45h	105	I	
	6,00h	98	I	
	9,45h	110	I	
21. IV.	8,45h	95	I	
	11,00h	115	I	
	5,00h	115	I	Einzelne Zuckungen Einmal Erbrechen. Trinkt sehr viel Wasser und Milch
	9,00h	112	I	
	9,15h	112	I	
22. IV.	8,00h	102	I	
	11,00h	106	I	Sehr apathisch. Liegt still, reagiert wenig
	12,00h	97	I	
	4,00h	94	I	
	9,00h	94	I	Puls 96, moribund, kalt

Tier in der Nacht verendet.

Sektion: Die Bauchwunden in aseptischer Heilung.

Versuch IV.

Erwachsene Katze, Gewicht 2200 g.

Datum	Zeit	Blutdruck in mm Hg	Verhalten	Bemerkungen
27. IV. 1914.	10,45h	127	III	
	11,30h	110	I—II	
	3,30h	100	I	
	4,30h	98	I	
	6,00h	92	I	
28. IV.	10,30h	100	I	
	11,00h	98	I	
29. IV.	12,00h	94	I	
	1,00h	92	I	
	3,00h	102	I—II	

Generated on 2019-10-04 22:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Datum	Zeit	Blutdruck in mm Hg	Verhalten	Bemerkungen
29. IV.	3,00h	100	I	
	6,00h	90	I	
	9,00h	95	I	
	11—12h	Doppelseitige Nierenexstirpation.		
	12,15h	100	I	
	12,20h	103	I—II	
	1,45h	100	I	
	3,00h	100	I	
	4,00h	95	I	Geht umher. Ist bei Anfassen leicht erregbar, sonst ruhig
	5,10h	98	I	
	6,30h	94	I	
	8,00h	98	I	
	10,00h	90	I	
	12,30h	90	I	
1. V.	7,45h	110	I	Reizbar, miaut oft, macht leicht Widerstand
	8,45h	103	I	
	10,30h	95	I	
	11,00h	97	I	
	12,00h	80	I	
	3,00h	88	I	Ruhiger
	5,00h	95	I	
	6,00h	82	I	
	8,00h	77	I	Kalt. Wird in die Nähe eines Ofens gebracht
	10,15h	92	I	
2. V.	7,30h	90	I	
	12,00h	70	I	Auf der Seite liegend, sehr apathisch
	4,00h	77	I	
	6,00h	78	I	
3. V.	10,00h	80	I	
	6,00h	75	I	Moribund. Das Tier ist kalt, vollständig schlaff, reagiert nicht.

Tier in der Nacht verendet.

Sektion: die Bauchwunden in aseptischer Heilung.

Anmerkung. Das Tier hat seit der Operation wenig getrunken und fast nichts gefressen.

Überblicken wir diese Versuche, so sehen wir nur in einem Falle von vieren, in Versuch II, eine deutliche, noch nach 16 und mehr Stunden nachweisbare Blutdruckerhöhung eintreten. In den übrigen Versuchen hingegen lassen die zahlreichen, nur im Auszug wiedergegebenen Messungen keine Einwirkung des Nierenverlustes auf den Blutdruck erkennen. Somit kann die Blutdrucksteigerung nicht als notwendige Folge einer völligen Nierenentfernung bezeichnet werden. Jedoch weist der eine Fall darauf hin, daß doch unter noch nicht näher angebbaren Umständen eine Drucksteigerung eintreten kann. Worin diese liegen, ist schwer zu sagen. Das Alter des Tieres kann kaum in Frage kommen; an eine Verschiedenheit der Ernährung

Generated on 2019-10-04 22:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

wäre zu denken. Weitere Aufklärungen würden nur an einem großen Material zu gewinnen sein, an dem zugleich mit den Druckmessungen die Blutveränderungen genauestens zu verfolgen wären. Nach den noch zu berichtenden Versuchen scheinen aber andere experimentelle Eingriffe zur Lösung der vorliegenden Aufgaben geeigneter zu sein.

Unser Ergebnis wäre zunächst mit dem von Mosler[11]) erhaltenen zu vergleichen. Alle unsere Erfahrungen sprechen dagegen, daß es möglich ist, durch nur zwei Messungen eine eventuelle Drucksteigerung sicher nachzuweisen. Das Verhalten des Tieres ist von größtem Einfluß, eine zufällige Unruhe führt augenblicklich eine Steigerung des Druckes herbei. Da nun außerdem während der ersten 12—48 Stunden die Nephrektomie selbst eine gesteigerte reflektorische Erregbarkeit des Tieres verursacht, so ist es möglich, daß die Moslerschen Resultate zum Teil nur durch diese Veränderung wegen der Fesselung des Tieres eine ausreichende Erklärung erhalten, zum Teil ihnen eine wirkliche Steigerung des Ruhedruckwertes zugrunde liegt. Daß zwischen Kaninchen und Katze bezüglich des Verhaltens des Blutdruckes nach Nierenentfernung Unterschiede infolge Tierart oder Ernährungsweise vorliegen, kann ebenfalls möglich sein. Um sichere Schlüsse ziehen zu können, ist es jedenfalls unbedingt notwendig, den Blutdruck mehrmals kontrollieren zu können ohne Narkotisierung, Fesselung oder Beunruhigung des Tieres und dazu ist die Trendelenburgsche Methode an der Katze gut geeignet.

Warum hat nun die Nierenentfernung in der Regel keinen Einfluß auf den Blutdruck, den man doch wohl nach den Injektionsversuchen, über die oben berichtet wurde, hätte erwarten dürfen? Die Antwort ist gewiß nicht leicht zu geben. Durch die Untersuchungen von Segale[17]) und Gayda[8]) ist ja gezeigt, daß die Nephrektomie eine Steigerung des Gefrierpunktes des Blutes von 0,10 bis 0,23 Graden C herbeiführt, und daß die Konzentration der N-haltigen Substanzen gesteigert wird. Weil nun, wie ich selbst[1—3]) gezeigt habe, die meisten dieser Substanzen in den fraglichen Konzentrationen tatsächlich eine Blutdrucksteigerung hervorzurufen imstande sind, so könnte man erwarten, daß die Nierenexstirpation stets einen erhöhten Druck herbeiführen würde.

Die hier vorgelegten Untersuchungen zeigen aber unzweifelhaft, daß eine doppelseitige Nephrektomie vorgenommen werden kann, ohne daß eine Drucksteigerung erfolgen muß. Das Fehlen der Drucksteigerung scheint auch die Regel zu sein.

Stellt man sich auf den Standpunkt, daß die nephritische Blutdrucksteigerung auf verminderter Ausscheidung von Stoffen beruht, so darf man, um dieses Verhalten möglicherweise erklären zu können, nicht vergessen, daß der operative Eingriff ein sehr erheblicher ist, daß die

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Freßlust beinahe verschwindet, daß die Blutveränderungen vielleicht zu plötzlich und zu stark eintreten u. a. m. Es ist ja denkbar, daß diese Folgen der Operation im allgemeinen die stärksten sind und daß die sonstige Wirkung der veränderten Blutbeschaffenheit sozusagen kompensiert und verdeckt wird.

Um so notwendiger ist es, dem weiteren Untersuchungswege volle Aufmerksamkeit zuzuwenden, auf dem die nephritische Veränderung der Ausscheidung von harnfähigen Stoffen dadurch im Experiment zu erzielen versucht wird, daß die Masse des sezernierenden Organes verkleinert wird. Ist doch auf diese Weise eine viel größere Annäherung der Versuchsbedingungen an den pathologischen Fall zu erwarten.

Nachdem Grawitz und Israel[9]) an Kaninchen durch einseitige Nierenexstirpationen eine Herzhypertrophie zu erhalten angaben, haben Pässler und Heineke[14]) hierher gehörige Versuche ausgeführt. Sie haben an Hunden eine Niere exstirpiert und die andere teilweise reseziert. Der Blutdruck wurde in der A. femoralis gemessen, sowohl vor dem Versuchsbeginn wie auch 8 Tage bis mehrere Wochen nach der Operation. Die untersuchten 5 Hunde zeigten eine Blutdrucksteigerung zwischen 15 und 29 mm Hg. Auch wurde eine Steigerung des Gefrierpunktes des Blutes ebenso wie eine Herzhypertrophie gefunden. Von Interesse ist auch, daß nach Nierenresektion ($^3/_4$ des gesamten Nierengewebes) an Hunden Pearce[13]) gefunden hat, daß schon 5 Tage nach der Operation drucksteigernde Substanzen im Blute vorkommen, denn nach Injektion von 20 ccm Blut eines operierten Tieres an normale Hunde wurde eine Blutdrucksteigerung stets hervorgerufen.

Ich habe bisher nur zwei Versuche ausführen können, um die Einwirkung einer partiellen Nephrektomie auf den Blutdruck zu beleuchten. Ich bin der Ansicht, daß die partielle Nephrektomie sehr dazu geeignet ist, Verhältnisse, welche denjenigen bei Schrumpfniere ziemlich ähnlich sind, hervorzurufen. Wenn nach einer einseitigen Nierenexstirpation eine anderseitige partielle Nierenresektion vorgenommen wird, so wird sich erreichen lassen, daß der Nierenrest den an das Ausscheidungsorgan gestellten Anforderungen nicht völlig gewachsen ist, wenigstens während der ersten Zeit nach der Operation, ehe eine kompensatorische Hypertrophie zustande gekommen ist.

Die Operation wurde in zwei Sitzungen vorgenommen. Erst wurde die eine Niere vollständig exstirpiert, dann nach einigen Tagen ein keilförmiges Stück zwischen den beiden Polen der anderen Niere in Längsrichtung reseziert. Doch wurde niemals bis in das Nierenbecken geschnitten. Bei der Resektion wurde der Nierenstiel durch eine kleine Klemme während höchstens $^1/_4$—$^1/_2$ Minute verschlossen. Die Nähte wurden zum Teil tiefgreifend durch Kapsel und Nierengewebe gelegt, vorwiegend aber nur durch die Kapsel allein geführt, die vor der Excision ein wenig von der Oberfläche des zu entfernenden Stückes abgezogen wurde.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Die Ergebnisse der zwei Versuche folgen zunächst im Auszug der Versuchsberichte.

Versuch V.

Nicht ganz erwachsene Katze, Gewicht 1560 g.

Datum	Zeit	Blutdruck in mm Hg	Verhalten	Bemerkungen
1. V. 1914	3,15h	102	I	
	5,00h	105	I	
	6,00h	110	I—II	
	8,00h	105	I	
	10,15h	115	I—II	
2. V.	7,30h	105	I	
	11—12h Exstirpation der rechten Niere.			
	Während der ersten Stunde nach der Operation lag das Tier still. Danach verhält es sich wie vor der Operation.			
	12,30h	97	I	
	4,00h	105	I	
	6,00h	108	I	
3. V.	10,00h	105	I	
	6,00h	95	I	sehr ruhig
4. V.	11,00h	94	I	sehr ruhig
	5,00h	93	I	
5. V.	11,00h	95	I	
	6,30h	90	I	
6. V.	10,30h	96	I	
	6,00h	100	I—II	
7. V.	8,30h	90	I	
	10,30—11h. Resektion eines Keiles von 0,81 g aus der linken Niere. Eine 1/2 Stunde nach der Operation geht das Tier wieder herum.			
	1,45h	102	I	
	12,30h	110	I	Leichtes Zittern
	12,35h	120	I	Leichtes Zittern
	3,10h	125	I	
	3,15h	125	I	
	4,15h	125	I	
	5,00h	120	I	
7. V.	6,15h	115	I	
	11,30h	110	I	
8. V.	8,30h	110	I	
	9,00h	100	I	
	12,00h	98	I	Das Tier hustet
	3,30h	94	I	Das Tier hustet
	6,00h	96	I	Das Tier hustet
	8,30h	88	I	Das Tier hustet
9. V.	8,05h stirbt, schäumende Flüssigkeit aus Nase und Mund hervorkommend.			

Sektion: Pharynx, Trachea und Bronchien mit schäumender, seröser Flüssigkeit ausgefüllt. Beginnende lobuläre Pneumonie. Lungenödem. Die Operationswunden in aseptischer Heilung. Der Bauch ohne Besonderheiten.

Anmerkung: Das Tier hat seit der zweiten Operation viel Fleisch, Fleischbrühe und Milch gefressen.

Generated on 2019-10-04 22:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Versuch VI.

Erwachsene Katze. Gewicht 1820 g.

Datum	Zeit	Blutdruck in mm Hg	Verhalten	Bemerkungen
4. V. 1914	6,00^h	115	II—III	
5. V.	6,00^h	120	II—III	
6. V.	11,00^h	117	II	
	5,00^h	120	I—II	
7. V.	8,30^h	110	I—II	
	5,00^h	122	II	
	5,20^h	120	II—III	
8. V.	8,45^h	117	II	

10,45—11,30^h. Exstirpation der rechten Niere. Gewicht derselben 6,37 g. Nach der Operation war das Tier während einer 1/2 Stunde unruhig. Seitdem ruhig, zugänglich.

Datum	Zeit	Blutdruck in mm Hg	Verhalten	Bemerkungen
	12,15^h	118	I	Leichter Tremor
	3,30^h	94	I	Nimmt Fleischbrühe, Fleisch, Milch.
8. V.	6,00^h	102	I	
	8,30^h	96	I	
9. V.	9,00^h	92	I	
	1,00^h	94	I	
11. V.	9,00^h	110	I—II	
	9,05^h	115	II—III	
	10,30^h	105	I	

11,00—11,45^h. Resektion eines Keiles von 1,37 g aus der linken Niere. Schon 15 Minuten nach der Operation kann das Tier herumgehen.

Datum	Zeit	Blutdruck in mm Hg	Verhalten	Bemerkungen
	11,50^h	95	I	
	12,15^h	135	I	Leichtes Zittern
	12,20^h	140	I	
	12,45^h	135	I	Fast kein Zittern
	12,47^h	140	I	
	3,20^h	130	I	Frißt gut Fleisch, Fleischbrühe, Milch. Kein Zittern
	3,22^h	125	I	
	3,30^h	130	I	
	4,00^h	126	I	
	5,15^h	127	I	
	5,30^h	126	I	
	8,15^h	116	I	
12. V.	8,30^h	120	I	
	8,32^h	120	I	
	10,15^h	122	I	
	12,00^h	124	I	
	4,35^h	120	I	
13. V.	9,00^h	125	I	
	12,00^h	126	I	
16. V.	10,00^h	120	II	
18. V.	10,00^h	110	I—II	
		105	I	

Anmerkung. Gewicht der linken Niere einen Monat später bei der Sektion 9,2 g.

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-10-04 22:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Die einseitige Nierenexstirpation und anderseitige Nierenverkleinerung führt also eine deutliche Blutdrucksteigerung herbei. Versuch V ist durch die zufällige Pneumonie kompliziert. Die so schnell nach der Operation einsetzende Drucksteigerung muß aber doch mit größter Wahrscheinlichkeit nur dem an der Niere erfolgten experimentellen Eingriffe zugeschrieben werden, durch welchen auch der Gesamtzustand des Tieres nicht nennenswert verändert wird. Durch die experimentelle Insuffizienz der Nieren, bewirkt durch Verkleinerung des einen Organs nach Exstirpation des anderen, wird also unter sonst physiologischen Verhältnissen sehr schnell eine Blutdrucksteigerung hervorgerufen.

Dieser Befund würde in der Tat dafür sprechen, daß die Drucksteigerung bei Nephritis auf der verminderten Ausscheidung harnfähiger Stoffe beruht. Allerdings ist nicht ausgeschlossen, daß in der ersten Zeit nach der Nierenverkleinerung Zerfallsprodukte der geschädigten Niere mitwirken können. Wenn die Resektion nicht allzu groß gewesen ist, ist wohl anzunehmen, daß u. a. durch eine kompensatorische Hypertrophie des Nierenrestes meist ein vollständiger Rückgang des Druckes und der Blutbeschaffenheit zu normalen Verhältnissen stattfinden wird. Wie weit sich auch dauernde Druckerhöhungen erzielen lassen, ist durch weitere Versuche festzustellen.

Aus äußeren Gründen habe ich hier meine Arbeiten einstweilen abbrechen müssen. Durch fortgesetzte Untersuchungen hoffe ich den Zusammenhang zwischen Nierenschädigung und Blutdruck mit den hier verwendeten Methoden weiter aufklären zu können und werde dabei vor allem die genaue Untersuchung der Blutveränderung mit der Messung des Blutdruckes zusammen vornehmen.

Literaturverzeichnis.

1. Backman, E. Louis, L'action de l'urée sur le cœur isolé et survivant des mammifères. C. R. Soc. Biol. 1906, S. 3. Zentralbl. f. Physiol. 1906, S. 1.
2. — Influence des produits physiologiques de renouvellement organiques et azotés sur le cœur isolé et survivant des mammifères. Upsala Läkaref. Förh. T. II. Festschr. f. O. Hammarsten. 1906. Skand. Arch. Physiol. **20**, 5. 1907.
3. — Die Einwirkung einiger stickstoffhaltigen, in Blut und Harn physiologisch vorkommenden, organischen Stoffwechselprodukte auf den Blutdruck. Zentralbl f. Physiol. **26**. 1912. (Ausführlich in schwedischer Sprache bei Almqvist und Wiksell, Upsala. 1912.)
4. Bradford, R., The results following partial Nephrectomy and the influence of the Kidney on Metabolism. Journal of Physiol. **23**, 415. 1899.
5. Bright, R., Sug's Hospital Reports. **1**, 396. 1836. Zit. nach Senator.
6. Bröking, E., und P. Trendelenburg, Adrenalinnachweis und Adrenalingehalt des menschlichen Blutes. Deutsches Archiv f. klin. Med. **103**, 168. 1911.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

7. Desgrez und Dorléans, C. R. Acad. sc. Paris 1913. S. 93.
8. Gayda, T., Ricerche sul sangue di animali nefrectomizzati e sulla secrezione interna dei reni. Arch. di Fisiologia **10**, 1. 1911.
9. Grawitz und Israel, Experimentelle Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen Nierenerkrankung und Herzhypertrophie. Virchows Archiv f. pathol. Anat. **77**, 315. 1879.
10. Korányi, Zur diagnostischen Verwertung des Blutgefrierpunktes. Berliner klin. Wochenschr. 1901, S. 424.
11. Mosler, E., Über Blutdrucksteigerung nach doppelseitiger Nierenexstirpation. Zeitschr. f. klin. Med. **74**, 297. 1912.
12. Oertel, Untersuchungen über die abnorme Anhäufung von Harnbestandteilen im Blut und ihre Folgen. Diss. München 1867.
13. Pearce, R., An experimental study of the influence of kidney extracts and of the serum of animals with renal lesions upon blood pressure. Journ. of exp. Med. **11**, 430. 1909.
14. Pässler und Heineke, Versuche zur Pathologie des Morbus Brightii. Verh. deutsch. pathol. Ges. **9**, 99. 1905.
15. Schur, H., und Wiesel, J., Über eine der Adrenalinwirkung analoge Wirkung des Blutserums von Nephritikern auf das Froschauge. Wiener klin. Wochenschr. **20**, 699. 1907.
16. Scheel, V., Nefriternes patologi, diagnose og terapi. Bang, Kôbenhavn 1909.
17. Segale, M., Sur quelques valeurs physico-chimiques du sérum de sang. Arch. ital. Biol. **47**, 373. 1907.
18. Senator, H., Die Erkrankungen der Nieren. Wien 1902. S. 98.
19. — Über die Beziehungen des Nierenkreislaufes zum arteriellen Blutdruck und über die Ursachen der Herzhypertrophie bei Nierenkranken. Zeitschr. f. klin. Med. **72**, 189. 1911.
20. Strauss, Die chronischen Nierenentzündungen in ihrer Einwirkung auf die Blutflüssigkeit und deren Behandlung. Berlin 1902.
21. Trendelenburg, W., Über die Anwendung des Gaertnerschen Verfahrens der unblutigen Blutdruckmessung im Tierversuch. Zeitschr. d. ges. experim. Med. **2**. 1. 1913.
22. — Über die Beziehung der Nebennieren zur normalen Blutdruckhöhe. Zeitschr. f. Biol. **63**, 155. 1913.

Generated on 2019-10-04 22:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

(Aus der medizinischen Universitätspoliklinik zu Freiburg i. Br. [ehem. Direktor: Professor Dr. Morawitz].)

Die Morawitz-Zahnsche Coronarmethode. Nebst Untersuchungen über den Sauerstoffverbrauch des Herzens unter Adrenalinwirkung.

Von

Dr. **W. Unger,**
ehem. Assistent der Poliklinik.

(Eingegangen am 5. Juni 1914.)

I.

Vor einiger Zeit haben Morawitz und Zahn eine neue Methode zur Untersuchung des Coronarkreislaufes angegeben[1]). Sie besteht darin, daß am narkotisierten und künstlich respirierten Tiere durch den eröffneten rechten Vorhof des Herzens eine Tamponkanüle in den Sinus coronarius eingeführt, und das aus dieser Kanüle ausfließende Coronarblut, durch Hirudin ungerinnbar gemacht, gemessen und dann mittels besonderer Vorrichtung körperwarm wieder in die Jugularis infundiert wird. Graphische Registrierung der ausfließenden Blutmenge, des Blutdruckes in der Carotis und der Zeit vervollständigen die Methode, wegen deren Einzelheiten auf die angeführte Arbeit verwiesen sei. Die Methode besitzt den Vorteil, daß man am Herzen in situ arbeitet, das nicht wie das isolierte den Einflüssen des übrigen Organismus (Blutdruck, Nervenreize usw.) entzogen ist, unter Bedingungen also, die denen des unangetasteten Organismus immerhin näher kommen, als die des ausgeschnittenen Organs.

Über einige mit dieser Methode erzielte Resultate haben Morawitz und Zahn[2]) sowie Schloß[3]) berichtet, wobei sie von der Voraussetzung ausgingen, daß „das" Coronarblut schlechthin zur Messung käme. Diese Voraussetzung erwies sich indessen bald als irrig, das venöse Coronarblut ergoß sich offenbar nicht allein durch den eigentlichen Sinus coronarius in den rechten Vorhof. Deshalb habe ich auf Veranlassung von Herrn Professor Morawitz in besonderen Untersuchungen die Methode auf ihre Vollständigkeit geprüft, d. h. die Frage zu beantworten gesucht, wieviel von dem gesamten, das Herz durchströmenden Blut bei Anwendung der Coronarkanüle der Messung entgeht.

[1]) Zentralbl. f. Physiol. **26**, 465.

[2]) Verhandl. d. 30. Kongr. f. inn. Med. 1913, S. 231.

[3]) Über die Wirkung der Nitrite auf die Durchblutung des Herzens. Deutsches Archiv f. klin. Med. **111**, 310. 1913.

Generated on 2019-10-04 22:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Zur Entscheidung dieser Frage schnitt ich das mit Kanüle versehene Herz aus und ließ es am (modifizierten) Langendorff-Apparat weiter schlagen. Das der Kanüle entfließende und das direkt abfließende Blut wurde gesondert aufgefangen und gemessen, so daß durch Vergleichung der hier und dort aufgefangenen Mengen bei einer Reihe von Versuchen ein klares Bild von der Blutverteilung und somit von der Vollständigkeit der Methode sich ergab.

Im einzelnen war die Versuchsanordnung folgende: Katze narkotisiert. Entbluten aus der Carotis. Defibrinierung des Blutes und Verdünnung mit Ringerlösung $\overline{\overline{aa}}$. Nach Eröffnung des Thorax Abbindung der Lungenvenen nahe der Einmündung ins Herz, Einführung der Kanülen in den Sinus coronarius und (zur Aufhängung am Durchspülungsapparat) in die Aorta. Herausschneiden des Herzens. Kontrolle, ob alle Öffnungen des linken Vorhofes abgebunden. Aufhängen des Herzens am Apparat; vorsichtiges Herausleiten der Sinuskanüle durch Loch der doppelwandigen Kammer so, daß die Kanüle durch ihr Gewicht die Vorhofswand möglichst wenig spannt. Durchspülung des Herzens mit Ringerlösung zur Entfernung der Reste nichtdefibrinierten Blutes aus dem Coronarsystem. Gesonderte Messung[1]) der aus der Kanüle und der direkt aus der Glaskammer abtropfenden Nährflüssigkeit. Wiederholung der Durchspülung, solange das Herz schlägt (Maximum 15 Einzeldurchspülungen am gleichen Herzen. — Versuch 16). Die Menge der in das Herz geschickten Nährflüssigkeit betrug meist ca. 16 ccm; der Anfangsdruck betrug 77 cm Blut-Ringermischung und sank bei der einzelnen Durchspülung bis auf etwa 30 cm.

Die erwähnte Abbindung der Lungenvenen erwies sich als nötig, weil es durch die Aufhängung des Herzens gelegentlich zu einer, gewissermaßen „funktionellen", Insuffizienz der Aorten- und Mitralklappen kommen kann; das direkt (nicht aus der Sinuskanüle) abtropfende Blut entstammt dann, wie schon die etwas hellere Farbe zeigt, teilweise auch dem linken Herzen, ohne also das Herzfleisch passiert zu haben, und bedingt natürlich Fehler in der Messung. Aber auch nach Abbindung der Lungenvenen sind solche möglich, wenn bei erheblicher Insuffizienz das linke Herz, insbesondere der Vorhof sich ganz prall füllt; es fließt dann (wie sich auch durch besonders auf diesen Punkt gerichtete Versuche zeigen ließ) weniger Blut durch den Sinus, verhältnismäßig mehr durch die accessorischen Mündungen des Coronarsystems in den rechten Vorhof. Die Erklärung dieses Verhaltens liegt nahe; die durch die pralle Füllung stärker gefüllten linken Teile der Herzwandung setzen dem Blutstrom stärkeren Widerstand entgegen als die schlafferen rechten; da nun die akzessorisch mündenden Venen wohl meist der rechten, die in den Sinus sich ergießenden mehr der linken Herzhälfte angehören, ist es verständlich, daß jenen mehr, diesen (den Sinus-Venen) relativ weniger Nährflüssigkeit zuströmt.

Es wurden also als beweiskräftig nur solche Versuche angesehen, in denen nach Abbindung der Venae pulmonales keine erhebliche Füllung des linken Herzens vorhanden war. Außerdem wurden die Versuche mit abgebundenen Venae cavae (darüber siehe weiter unten) sowie diejenigen ausgeschieden, bei denen die Sektionskontrolle nicht einen exakten Sitz der Kanüle im Sinus coronarius ergab.

[1]) Die Messung war ziemlich grob, nicht nur wegen der angewandten Gefäße (10 ccm-Meßzylinder), sondern auch, weil im rechten Herzen immer mehr oder weniger Restblut zurückbleibt. In den späteren Versuchen wurde darum vorsichtshalber auch der Conus arteriosus dexter unten geöffnet.

Generated on 2019-10-04 22:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Es konnten so von im ganzen 20 Versuchen nur 6 berücksichtigt werden, von diesen wiederum nur die Einzeldurchströmungen, die in dem angegebenen Sinne einwandfrei waren, so daß für die endgültige Feststellung des Resultates im ganzen 27, an 6 verschiedenen Herzen vorgenommene Durchströmungen zur Verfügung standen.

Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe finden sich in Tabelle I, deren 2. Kolumne die aus der Sinuskanüle (S), deren 3. die direkt aus dem rechten Herzen bzw. den akzessorischen Mündungen des Coronarsystems (A. M.) abgeflossene Blutmenge in Kubikzentimetern enthält.

Tabelle I.

Versuchs-Nr.	S.	A. M.	Versuchs-Nr.	S.	A. M.
9, III	8,2	4,5	Übertrag:	115,2	82,3
— IV	9,0	6,0	16, III	9,0	9,2
10, I	5,2	2,6	— IV	9,2	8,6
12, I	8,0	6,0	— V	8,8	8,0
— II	8,6	6,0	— VI	8,2	7,8
— III	8,6	9,0	— XI	9,0	6,2
— IV	9,0	7,0	— XII	9,6	5,2
— V	8,2	8,0	17, VI	8,0	5,4
— VI	7,4	7,2	— VII	9,8	4,6
— VII	10,0	4,4	— VIII	8,6	7,0
— VIII	8,8	4,4	— IX	8,6	8,4
— IX	7,6	8,4	20, III	9,0	7,6
16, I	7,6	2,2	— IV	9,2	8,6
— II	9,0	6,6	— V	8,4	7,8
Übertrag:	115,2	82,3	Summe der 27 Versuche:	230,6	176,7
			Durchschnitt im Einzelversuch:	8,5	6,5

Im Durchschnitt tropften also aus der Sinuskanüle 8,5 ccm Nährflüssigkeit ab, während der rechte Vorhof direkt 6,5 ccm entleerte. Das Verhältnis des Kanülenblutes zu dem nicht mit aufgefangenen der akzessorischen Mündungen des Coronarsystems in den rechten Vorhof ist also ungefähr 4 : 3. Oder: *nur 0,57 des gesamten Coronarblutes werden im Durchschnitt durch die im Sinus coronarius liegende Kanüle aufgefangen.*

Das überhaupt beste Resultat der 27 Versuche war: 7,6 Sinus- und 2,2 ccm direkte Vorhofsflüssigkeit oder: 77,6% der gesamten Nährflüssigkeit flossen durch die Kanüle, 22,4% wurden nicht mit aufgefangen. (Bei diesem Versuche — 16, I — schlug das eben am Apparat befestigte und mit Ringerlösung durchspülte Herz noch nicht wieder, wie überhaupt ein Einfluß des Herzschlages auf die Flüssigkeitsverteilung zwischen Sinus coronarius und akzessorisch mündenden Coronar-

Generated on 2019-10-04 22:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

venen nicht ersichtlich war.) Das schlechteste Resultat ergab (Versuch 12, III) 8,6 ccm Sinus- gegen 9,0 direktes Vorhofsblut (48,9% gegen 51,1% des gesamten Coronarblutes).

Nach alledem darf man also nicht darauf rechnen, aus der im Sinus coronarius liegenden Tamponkanüle das gesamte Coronarblut aufzufangen. Für das Herz in situ sind aber möglicherweise die Chancen der Kanüle etwas besser; dafür könnte geltend gemacht werden: Erstens ist beim Versuch in situ die Lage der Kanüle wohl eine günstigere als beim Langendorff-Herzen, bei dem eine leichte Spannung der Vorhofswand durch die Schwere der Kanüle sich kaum je vermeiden ließ. Zweitens hatte ich den Eindruck, daß nach Abbindung der Venae cavae (und der Arteria pulmonalis), nach der — ähnlich wie in situ — die akzessorisch mündenden Venen gegen den Vorhofsdruck sich zu entleeren hatten, während das Sinusblut durch die Kanüle direkt nach außen abtropfen konnte, mehr Blut aus der Kanüle floß als bei offenem Vorhof.

Indessen, ein erheblich besseres Resultat für das Herz in situ kann man wohl kaum annehmen; dagegen sprechen schon anatomische Überlegungen. Ich habe 18 Katzenherzen auf das Vorhandensein direkter Einmündungen des Coronarsystems in den Vorhof (außerhalb des Sinus also) untersucht. Nur bei zweien fand ich keine solche akzessorische Mündung, bei 10 Herzen aber eine und bei 6 Herzen sogar zwei; dabei sind nur die größeren, sondierbaren akzessorischen Mündungen gerechnet, daneben existierten in einigen Fällen sicher noch kleinere, die zu sehen, aber nicht zu sondieren waren. Auf Grund dieser variierenden Befunde kann man auch irgendwelche Gesetzmäßigkeit der Blutverteilung zwischen Sinus- und direkten Vorhofsmündungen des Coronarsystems als unwahrscheinlich ablehnen.

Die Vermutung von Schloss[1]), daß Coronarvenen, die ganz vorn in den Sinus einmünden, durch die bulbusartige Verdickung am Ende der Kanüle abgeschlossen werden, so daß ihr Blut sich durch Anastomosen schließlich doch in die Kanüle ergießt, teile ich nicht. Bei einem meiner Versuche (Nr. 17) lag der Fall anatomisch derartig, und ich erhielt ein schlechtes Resultat: Verhältnis des Sinus- zum direkten Vorhofsblut im Durchschnitt der Durchspülungen I—V = 4,8 : 8,4. Nun lockerte ich die Kanüle so weit, daß die Nebenmündung höchstwahrscheinlich mit abgefangen wurde: das Resultat besserte sich erheblich (Verhältnis des Sinus- zum direkten Vorhofsblut im Durchschnitt der Durchspülungen VI—IX = 8,8 : 6,4).

Zusammenfassend entnehme ich meinen Untersuchungen: **Bei Anwendung der Morawitz-Zahnschen Coronarmethode kommt nicht das gesamte Coronarblut zur Messung, son-**

[1]) a. a. O., S. 318.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

dern nur ein größerer Teil (durchschnittlich etwa $^1/_2$—$^2/_3$) desselben.

Nach Abschluß meiner Untersuchungen wurden mir die Arbeiten von Starling[1]) und seinen Mitarbeitern bekannt, die sich mit der Morawitz - Zahnschen Coronarmethode beschäftigen. Diese Autoren fanden gleichfalls, daß die Sinuskanüle etwa $^1/_2$—$^2/_3$, im Durchschnitt $^3/_5$, des gesamten Coronarblutes zur Messung bringt. Diese Übereinstimmung der Resultate ist um so bemerkenswerter, als die Resultate der englischen Autoren mit anderer Methodik gewonnen wurden, als die meinen: Anschluß eines zweiten, isolierten und die Coronarkanüle enthaltenden Herzens an die von Knowlton und Starling angegebenen „heart-lungpreparation"[2]). (Näheres über diese Versuchsanordnung findet sich bei Evans und Starling a. a. O.) Beachtenswert ist ferner die Feststellung Starlings und seiner Mitarbeiter, daß beim selben Herzen das Verhältnis des Kanülen- zum übrigen Coronarblut unter verschiedenen Bedingungen konstant bleibt. Stark veränderter Blutdruck wie stark geänderte Durchblutung beeinflussen jenes Verhältnis nicht nennenswert. Auch in meinen Versuchen findet sich für Veränderungen dieser Proportion am gleichen Herzen kein Anhaltspunkt.

Auf diese Konstanz der Blutverteilung im Coronarsystem ist besonders Gewicht zu legen, wenn man den Wert der Methode kritisch einschätzen will. Ein erheblicher Teil des Coronarblutes entgeht ja zweifellos der Messung. Aber bei den meisten Problemen der Physiologie und Pathologie des Coronarkreislaufes wird es sich um Veränderungen des Stromvolumens unter dem Einfluß bestimmter Reize handeln, um Abweichungen von einem (immer zum Vergleiche herangezogenen) „Normal"zustand, kurz um die Feststellung relativer Werte. Es braucht also der Benutzer der Methode sich nur bewußt zu bleiben, daß sie ihm nur solche (relative), nicht absolute Werte liefert, um mit Anwendung der Sinuskanüle zuverlässige Resultate zu erzielen.

II.

Unter diesem Gesichtspunkte sind auch die im folgenden mitgeteilten Untersuchungen über den Sauerstoffverbrauch des Herzens unter Adrenalinwirkung zu betrachten. Sie sind vor der oben berichteten Nachprüfung der Coronarmethode ausgeführt worden,

---

[1]) Evans und Starling, The part played by the lungs in the oxydative processes of the body. Journ. of Physiol. **46**, 413. 1913.

Markwaldner und Starling, A note on some factors which determine the blood-flow through the coronary circulation. Journ. of Physiol. **47**, 276. 1913.

[2]) Journ. of Physiol. **44**, 206. 1912. Die Versuche wurden übrigens an Hunden ausgeführt.

Generated on 2019-10-04 22:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

müssen nun aber nach dem oben Gesagten natürlich darauf verzichten, absolute Werte für den Sauerstoffverbrauch zu geben; aber eine Einwirkung des Adrenalins auf ihn wird durch sie doch erwiesen.

Adrenalin bewirkt vermehrte Durchblutung des Coronarsystems, was schon in der ersten Mitteilung von Morawitz und Zahn betont wurde und auch früher schon bekannt war. Die Kanüle im Sinus coronarius demonstriert das frappant: Das vorher nur langsam abtropfende Blut schießt auf der Höhe der Adrenalinwirkung im Strahle heraus. Das ist, außer auf die Wirkung des erhöhten Blutdruckes, zu einem Teil wohl auch auf aktive Erweiterung der Coronargefäße zurückzuführen. Daß eine solche mit im Spiele ist, hat F. Meyer[1]) dadurch wahrscheinlich machen können, daß er die blutdrucksteigernde Wirkung des Adrenalins durch Entziehung einer geeigneten Menge Blutes aus der Art. femoralis unmittelbar nach der Injektion verhinderte: trotzdem war eine vermehrte Durchblutung nachweisbar.

Die Farbe des Sinusblutes ist beim adrenalisierten Tiere heller als unter gewöhnlichen Verhältnissen. Dieser relativ hohe Sauerstoffgehalt des Adrenalinblutes ist eigentlich auffallend, da doch Adrenalin durch die Blutdrucksteigerung, die es bewirkt, dem Herzen vermehrte Arbeit zumutet. Es wäre rein theoretisch also eine Vermehrung des Sauerstoffverbrauches durch das Adrenalin zu fordern. Diese Vermehrung ist auch nachweisbar, und der relativ hohe Sauerstoffgehalt des Sinusblutes erklärt sich einfach durch die überkompensierende Beschleunigung des Blutstromes durch das Adrenalin.

Daß tatsächlich eine Vermehrung des O-Verbrauches des Herzens unter Adrenalinwirkung eintritt, konnte ich auf folgende Weise zeigen: Bei Katzen, bei denen, nach entsprechender Vorbereitung, die Morawitz-Zahnsche Coronarkanüle eingeführt war, wurde (mittels der Barcroft-Haldaneschen Methode) der Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes und des venösen Coronarblutes vor und nach Adrenalindarreichung bestimmt. Gleichzeitig wurden Blutdruck, die ausfließende Blutmenge und die Zeit registriert, so daß sich die Menge des unter gewöhnlichen Verhältnissen und des unter Adrenalinwirkung in der Zeiteinheit vom Herzen verbrauchten Sauerstoffes ermitteln ließ.

Die Blutentnahme erfolgte natürlich erst, nachdem Atmung und Infusion völlig gleichmäßig im Gange waren. Das arterielle Blut wurde durch Punktion der Arteria femoralis gewonnen; es wurde in eine Pravazspritze aufgezogen, die mit 1 ccm Natriumoxalatlösung eine Glasperle enthielt, so daß durch Schütteln ein Sedimentieren verhindert werden konnte. (Die Verdünnung des Blutes durch das Oxalat mußte natürlich bei der Berechnung des O-Gehaltes berücksichtigt werden). Das venöse Coronarblut wurde, damit eine Oxydation durch längere Berührung mit der Luft nicht eintreten konnte, unter Paraffin. liquid. aufgefangen, das den Boden des auf-

[1]) F. Meyer, Zur Frage der Adrenalinwirkung auf den Coronarkreislauf. Berliner klin. Wochenschr. 1913, Nr. 20, S. 290.

Generated on 2019-10-04 22:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

fangenden Becherglases bedeckte. Dieses Gefäß befand sich auf dem von Morawitz und Zahn angegebenen und beschriebenen, briefwagenartigen, selbstregistrierenden Meßinstrument. Die Zuleitung aus der Coronarkanüle wurde durch ein rechtwinklig gebogenes Glasrohr mit angefügtem kleinen Gummiansatz besorgt.

Die auf diese Weise gewonnenen Zahlen sind in der Tabelle II zusammengestellt.

Tabelle II.

Versuchs-Nr.	O-Gehalt des arteriellen Blutes %	Gewöhnliches Sinusblut			Sinusblut unter Adrenalinwirkung			Unter Adrenalinwirkung Steigerung	
		O-Gehalt %	Menge der in 1/2′ ausgeflossenen ccm	O-Verbrauch in 1/2′ (in ccm)	O-Gehalt %	Menge der in 1/2′ ausgeflossenen ccm	O-Verbrauch in 1/2′ (in ccm)	der Durchblutung %	des O-Verbrauches %
3a	20,5	7,3	1,50	0,20	18,4	12,00	0,25	700,0	25,0
3b	20,5	14,9	2,55	0,14	17,5	6,67	0,20	161,6	42,9
4	17,3	8,5	2,07	0,18	15,1	8,57	0,19	314,0	5,6
6	15,2	10,7	2,25	0,10	12,3	7,50	0,22	233,3	120,0
7	12,5	6,0	1,71	0,11	8,0	3,33	0,15	94,2	36,4
8	14,3	8,5	6,32	0,37	6,4	10,00	0,79	58,2	113,5
10	20,8	10,6	2,14	0,22	12,7	8,57	0,69	300,5	213,6
11	17,7	7,2	1,36	0,14	10,4	2,72	0,20	100,0	42,9
13	18,4	9,2	2,61	0,24	13,2	11,43	0,59	337,9	145,8

In der 2. Kolumne ist der Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes für die einzelnen Versuche angegeben, in der 3. und 6. der des Sinusblutes ohne und mit Adrenalineinwirkung. Spalte 4 und 7 zeigen die Menge des in $^1/_2$ Minute aus der Coronarkanüle geflossenen Blutes, wiederum ohne und mit Adrenalinisierung an, so daß für jeden Versuch, unter Berücksichtigung der O-Differenz zwischen arteriellem und venösem Blut sich leicht der Sauerstoffverbrauch des Herzens ermitteln läßt. (Spalte 5 und 8.) Natürlich handelt es sich hierbei nur um den O-Verbrauch des zur Messung gekommenen Blutes; dem Verbrauch des ganzen Herzens wird man nach dem im I. Abschnitt Gesagten nahekommen, wenn man die erhaltenen Zahlen mit $^5/_3$ multipliziert. Im Durchschnitt der in der Tabelle wiedergegebenen 9 Versuche verbrauchte das Herz in $^1/_2$ Minute unter gewöhnlichen Bedingungen 0,19 (rektifiziert also $0{,}19 \times {}^5/_3 = 0{,}32$) ccm, unter Adrenalineinwirkung 0,36 (rektifiziert 0,60) ccm Sauerstoff (Volumen berechnet für 0° und 760 mm Hg-Druck). Das Adrenalin steigerte also den Sauerstoffverbrauch des Herzens auf beinahe das Doppelte[1]).

Im einzelnen zeigen das die Zahlen der letzten Kolumne in der Tab. II, die die Steigerung des Sauerstoffverbrauches in Prozenten angeben. Zum Vergleich ist diesen Zahlen (in der vorletzten Spalte) die Vermeh-

[1]) Eine Vermehrung des O-Verbrauches durch Adrenalin ergeben auch Tab. III und IV in der Arbeit von Evans und Starling.

Generated on 2019-10-04 22:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

rung der Durchblutung, gleichfalls in Prozenten berechnet, gegenübergestellt. Da ergibt sich nun die auffällige Tatsache, daß Vermehrung der Durchblutung und Steigerung des Sauerstoffverbrauches sich durchaus nicht parallel gehen. Einer Vermehrung der Durchblutung von 700% entspricht beispielsweise (Versuch Nr. 3a) eine solche des O-Verbrauches von nur 25%, während in einem anderen Versuche (Nr. 10) für eine Steigerung des O-Verbrauches um 213,6% eine solche der Durchblutung von nur 300,5% nötig ist. In nur einem der 9 Versuche (Nr. 8) ist der O-Verbrauch stärker gesteigert als die Durchblutung; in allen anderen Fällen übertrifft die Durchblutungsvermehrung die Steigerung des O-Verbrauches, und dementsprechend enthält auch das venöse Coronarblut nach Adrenalingaben mehr Sauerstoff als unter gewöhnlichen Bedingungen. Die Anpassung des Herzens an die durch das Adrenalin von ihm geforderte Mehrleistung erfolgt also (wie so häufig bei Anpassungsmechanismen) durch Überkompensation; es fließt um so viel mehr Blut durch das mehr arbeitende Herz, daß trotz des Mehrbedarfs an Sauerstoff das Coronarblut sauerstoffreicher bleiben kann (und wohl auch muß: wegen der größeren Strömungsgeschwindigkeit) als bei geringerer Leistung ohne Adrenalin.

Die Verschiedenheit des Grades des vermehrten O-Verbrauches erklärt sich wohl durch die sehr verschiedene Widerstandsfähigkeit der Versuchstiere gegen den recht erheblichen operativen Eingriff, der durch die Blutentziehungen für die Blutgasanalysen noch kompliziert wurde; dazu kommt noch, daß die künstliche Respiration zwar im einzelnen Versuch gleichmäßig, in verschiedenen aber wohl nicht gleich ergiebig war. Immerhin ist doch das Resultat der gesamten Versuchsreihe gleichsinnig, und man darf wohl die Steigerung des O-Verbrauches des Herzens in situ durch Adrenalin für erwiesen ansehen.

Generated on 2019-10-04 22:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Experimentelle Diphtherieserumtherapie beim Menschen.

Von

B. Schick, K. Kassowitz und **P. Busacchi.**

(Aus der k. k. Universitäts-Kinderklinik in Wien [Vorstand: Prof. C. Frhr. v. Pirquet].)

Mit 9 Textfiguren.

(*Eingegangen am 13. Mai 1914.*)

Unsere mehr als zehnjährige klinische Erfahrung in der Serumtherapie der Diphtherieerkrankung hat uns gezeigt, daß in der Frage der Serumtherapie eine Reihe von Unklarheiten herrscht, deren Beseitigung gerade für die Beurteilung der Grenzen der Serumtherapie notwendig ist. Von allen diesen Unklarheiten war am schwerwiegendsten die fehlende Direktive in der Dosierung. In der ersten Zeit nach der Entdeckung des Diphtherieserums wurden relativ kleine Dosen verabreicht und die günstigen Erfolge der Serumtherapie in den ersten Jahren waren mit dieser Dosierung erzielt worden. Sie ergab gute Resultate bei der lokalisierten Form der Diphtherie, bei den leichteren und mittelschweren Formen der progredienten Diphtherie und bei den leichteren Formen der sogenannten septisch-toxischen Gruppe. Die lokalisierten Formen haben zwar auch vorher ohne Serumbehandlung eine gute Prognose gehabt, wenn sie nur auch wirklich lokalisiert blieben. Daß dies ohne Serumbehandlung bei anfangs lokalisiert aussehenden Fällen nicht immer der Fall ist, können wir auf Grund eigener Beobachtungen bestätigen. Wir haben größere Kinder mit ganz leichten lokalisierten Rachendiphtherien vor einigen Jahren gelegentlich ohne Serum behandelt. In den Jahren 1907—1909 kam es unter 128 Fällen 17 mal dazu, daß wir wegen Zunahme der Beläge am 3. bis 6. Tage uns zur Seruminjektion entschließen mußten.

Schlechtere Resultate erhielt man bei den schweren und schwersten Formen der Diphtherie, bei den ausgesprochenen septisch-toxischen Diphtherien und beim descendierenden Krupp. Hier ist wohl mit mehr oder weniger Zögern und Einschränken von verschiedener Seite zugegeben worden, daß die Erfolge vielfach unbefriedigend waren.

Generated on 2019-10-04 22:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Diese Fälle starben so wie früher. Die meisten Autoren suchten die Ursache des Mißerfolges in der zu niedrigen Dosierung des Heilserums und stiegen mit der Serummenge an und ersetzten überdies die subcutane Injektion durch die intramuskuläre oder intravenöse. Dieses Bestreben, durch große Serumdosen bei schweren Fällen noch rettend eingreifen zu können, führt in den letzten Jahren zu einem geradezu uferlosen Hinauftreiben der Serumdosis, ja sie führt auch bei der Behandlung leichter Diphtherieformen zu einem wesentlichen Ansteigen in der Serumdosis, ohne daß für die Berechtigung dieses Vorgehens absolut sichere Beweise zu erbringen wären.

Man begnügte sich nicht mehr mit Mengen, die das frühere Maß um das zwei- bis fünffache überstiegen, sondern ging auf Zahlen von 100 000 AE und noch mehr hinauf. Und dazu kam die Frage, ob man nur einmal oder mehrmals injizieren solle. Diese Frage wurde von den Anhängern der großen Dosen meist dahin beantwortet, daß man mehrmals hintereinander nicht nur am gleichen Tage, sondern auch an den folgenden Tagen Serum injizieren müsse. Zur Rechtfertigung dieses Vorgehens appellierte man an die Resultate des Tierexperimentes und weiter an den so schwer definierbaren Eindruck am Krankenbette, der erkennen ließ, daß prognostisch ernste oder verlorene Fälle unter solcher Therapie besser als erwartet verliefen.

Als Escherich die Kinderklinik in Wien übernahm, die eine große Diphtheriestation besaß, erhielten die leichten Fälle 1000, schwere Fälle bis 3000 AE. In der Regel wurde die Injektion nicht wiederholt und man war mit den Resultaten, abgesehen von dem Fiasko bei schweren Fällen, zufrieden. Im Laufe der folgenden Jahre stiegen allmählich die Dosen; bei unkomplizierten Fällen wurden 1500—3000 AE injiziert, bei sehr schweren Fällen 6000—9000 AE. Wir entsinnen uns sehr gut einzelner schwerer Fälle, bei denen wir den sicheren Eindruck hatten, daß ihr Verlauf unter diesen Umständen auffallend günstig war. Als der eine von uns (Schick) die Diphtherieabteilung übernahm, bemühte er sich, zuerst auf klinischem Wege zu einer rationellen Dosierung zu kommen, indem er durch ca. 12 Monate bei den lokalisierten Formen der Diphtherieerkrankung zur Minimaldosierung zurückkehrte 700—1400 AE injizierte und nur bei den schwereren Fällen, die damals seltener zur Beobachtung gelangten, größere Dosen 3000 bis 9000 AE zur Anwendung brachte. Wir konnten wenigstens das eine sicher sagen, daß der Verlauf der leichten lokalisierten Rachendiphtherien bei dieser Dosierung ein günstiger war. Die Gesamtmortalität der Diphtheriestation betrug etwas über 5 %.

Die Resultate der Diphtheriestation der Universitäts-Kinderklinik in Wien während der Jahre 1907—1911 hat Frau Marianne Schrutka von Rechtenstamm zusammengestellt. Gesamtzahl der Fälle 2331.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:02 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle I. Form der Diphtherie.

Alter	I¹) a	I¹) b	II¹) a	II¹) b	II¹) c	III¹) a	III¹) b	III¹) c	Davon starben
0—1	72	37	23	52	4	10	3	1	22
1—2	125	63	56	108	6	15	8	2	36
2—3	151	78	54	75	5	16	7	4	17
3—4	125	80	49	49	5	15	6	3	9
4—5	105	64	29	33	2	16	7	4	15
5—6	89	35	22	28	2	13	4	2	9
6—7	77	39	9	19	—	8	3	—	3
7—8	62	27	10	8	1	10	4	4	5
8—9	47	18	2	4	—	6	1	1	—
9—10	44	20	2	—	1	9	2	1	2
10—11	26	9	3	2	—	3	1	—	—
11—12	27	11	1	—	—	5	1	—	1
12—13	22	11	—	—	—	—	1	—	—
13—14	5	1	—	1	—	—	—	—	—
Summe	977	493	260	379	26	126	48	22	119

¹) I = lokalisierte Diphtherie. a leicht.
II = progredierte Diphtherie (Krupp). b mittelschwer.
III = septisch toxische Diphtherie. c schwer.

Die durchschnittliche Mortalität beträgt 5,14%. Die höchsten Perzentzahlen finden wir in der Gruppe IIc, IIIb und IIIc. In der Gruppe IIc starben von 26 Kindern 17 = 65,4%, in der Gruppe IIIb von 48 Kindern 20 = 41, 8%, in der Gruppe IIIc von 22 Kindern 19 = 86,4%.

Von den 665 Kindern der Gruppe II wurden 362 intubiert = 54,5%, tracheotomiert 37 = 9,9%. Die Anzahl der postdiphtherischen Lähmungen betrug 85. Am 1. Krankheitstag wurden 131, am 2. Krankheitstag 633, am 3. Krankheitstag 313 Fälle injiziert, also in den ersten 3 Krankheitstagen 1077 = 50%. Im ganzen erhielten nur 48 Fälle höhere Dosen als 3000 AE.

Wir waren uns also darüber klar, daß für die leichten Formen der Diphtherieerkrankung die großen Dosen sicherlich nicht notwendig sind, und konnten damit die Angaben derjenigen Autoren, die in den ersten Jahren nach der Bekanntgabe des Diphtherieserums ihre Beobachtungen sammelten, vollinhaltlich bestätigen. Wie sollte man sich aber gegenüber den schweren Fällen verhalten? Ohne die wissenschaftliche Bedeutung des klinischen Eindruckes, der auch bei uns für eine bessere Wirkung größerer Serumdosen bei schweren Diphtheriefällen sprach, herabsetzen zu wollen, hatten wir doch das Bestreben, uns von dieser Art der Dosierung, die sich zahlenmäßig nach oben nicht begrenzen ließ, frei zu machen, weil wir selbst an uns die Erfahrung machten, daß man bei dieser „Gefühlsdosierung“ wie wir sie zu bezeichnen pflegen leicht dazu kam von 6000 auf 12 000 AE und noch mehr in geometrischer Progression zu steigen, ohne daß man sich

7*

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Klarheit darüber verschaffen konnte, warum man gerade 12 000 und nicht bloß 9000 injizieren soll. Die Angabe, je mehr desto besser, zu viel Serum könne nicht schaden, führte eben zu den oben erwähnten Dosen bis über 100 000 AE, eine Art der Dosierung, die alle Merkmale der Unexaktheit aufweist, wobei auch die materielle Frage hineinspielt, da bei Anwendung so großer Serumdosen die Serumbehandlung ungemein kostspielig wird. Um es kurz zu sagen, klinische Eindrücke, die uns zeigten, daß die leichten Fälle mit kleinen Dosen anstandslos heilten, daß schwere Fälle bei größeren Dosen besser verliefen als bei kleinen, drängten uns zu unserem Arbeitsthema, eine einfache aber exakte Dosierung des Diphtherieserums für die Behandlung der Diphtherieerkrankung des Menschen auszuarbeiten. Damit glaubten wir auch vor allem dem praktischen Arzte einen Dienst zu erweisen, der gerade bei so divergenten Anschauungen in der Dosierung nicht leicht entscheiden kann, wer im Rechte ist. Das Arbeitsthema war der Bearbeitung deshalb gut zugänglich, weil Schick schon in den vorangehenden Jahren den Nachweis geliefert hatte, daß das Diphtheriegift in minimaler Menge imstande ist beim Menschen, bei cutaner oder besser bei intracutaner Einverleibung eine spezifische entzündliche Reaktion hervorzurufen, deren Entstehen und Ablauf durch Diphtherieseruminjektion beeinflußt werden kann. Kassowitz und Schick konnten weiter nachweisen, daß sich bei Parallelauswertung des Diphtherieantitoxins beim Menschen und Meerschweinchen in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle vollkommene Übereinstimmung ergab. Die Ehrlichsche Wertbestimmung des Antitoxins hat daher auch für den Menschen Gültigkeit. In einzelnen Fällen (bei größeren Kindern und bei Erwachsenen, namentlich Frauen) ergaben sich Unstimmigkeiten im Auswertungsversuche, die in der Mehrzahl der Fälle auf eine Überempfindlichkeit gegen eine in der Diphtherietoxinlösung vorhandene (proteinartige?) Substanz zurückzuführen sind. Ein Teil der entzündlichen Reaktionen beruhte auf Sprengung der Toxin-Antitoxinverbindung, ein ganz geringer Anteil der Fälle auf Überempfindlichkeit gegen Pferdeserum (s. auch v. Groër und Kassowitz).

Als weitere Grundlage konnten daher die bisher in der Diphtherieserumfrage vorliegenden Tierexperimente dienen, auf deren Resultate wir kurz eingehen wollen. Hier war vor allem der Nachweis geliefert für den prophylaktischen Wert der Antitoxindarreichung gegen nachfolgende Giftapplikation und für die Möglichkeit der Paralysierung des Giftes in vitro. Das Tier kann durch prophylaktische Injektion von Heilserum gegen entsprechende Dosen von Diphtheriegift geschützt werden. In diesem Gebiet herrscht sozusagen mathematische Sicherheit.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Die Schwierigkeiten im Heilversuche beim Tiere beginnen bei dem Bestreben, durch Injektion von Heilserum kürzere oder längere Zeit nach der Verabreichung des Giftes die Wirkung desselben aufzuheben, oder soweit abzuschwächen, daß das Leben erhalten bleibt. Bei derartigen Heilversuchen fehlt die mathematische Sicherheit, nur eines läßt sich konstatieren: Man kann nicht rasch genug nach der Injektion des Giftes das Heilserum einführen und man braucht große Antitoxinmengen. Die subcutane Injektion erweist sich hierbei als ungünstig, da die Resorption des Serums zu langsam vor sich geht, man muß das Serum intramuskulär, intravenös oder gar intrakardial injizieren. (Dönitz, Morgenroth, Berghaus, Meyer usw.) Die Verhütung der Diphtherievergiftung (3—6fache letale Dosis) gelang bei intravenöser Seruminjektion bis 9 Stunden nach subcutaner, bis $1^1/_2$ Stunden nach intravenöser Injektion des Giftes. Ist die Vergiftung des Tieres so weit vorgeschritten, daß Blutdrucksenkung vorhanden ist, dann vermag selbst die größte Serumdosis nicht mehr das Tier zu retten (Meyer). Bei subcutaner Injektion der 6fach letalen Dosis konnte Meyer ein Meerschweinchen von 250 g noch nach 9 Stunden mit 4000 AE. dauernd heilen. Berghaus konnte nachweisen, daß die Heilwirkung eines Serums bei direkter Injektion in die Blutbahn (intrakardial) 500 mal größer ist als bei der subcutanen und 80—90 mal größer als bei der intraperitonealen.

Großes Aufsehen hat der Streit um die Frage gemacht, ob die Ehrlichsche Methode der Bestimmung des Antitoxingehaltes des Serums den entsprechenden Maßstab für seinen Heilwert abgibt. Die eine Gruppe von Autoren (Roux, Cruveilhier, in neuerer Zeit Kraus und Schwoner, Barikine, Kraus und Baecher) verficht die Anschauung, daß der nach Ehrlich ermittelte Gehalt des Diphtherieserums an IE. nicht immer einen richtigen Maßstab für seinen Heilwert abgäbe, und daß oft niedrigwertige Sera im Heilversuche günstiger wirken als hochwertige. Es käme dabei auf die Aviditätsverhältnisse des Antitoxins an. Ehrlich, Marx, Steinhardt und Banzhaf, Belfanti und Berghaus haben diesen Angaben auf Grund von Versuchen widersprochen. Es scheint, daß die Differenzen zwischen beiden Lagern ihre Erklärung in verschiedener Methodik finden.

Bei intrakardialer Injektion von Gift und Serum fallen die Verschiedenheiten in der Resorption weg. Auch die Konzentrationsverhältnisse des Antitoxins im Gewebe sind, wie wir auf Grund später zu erwähnender eigener Versuche annehmen dürfen, verschieden und können das Resultat beeinflussen. Dabei können sicherlich, wie das auch Kraus und Baecher in Übereinstimmung mit unseren Erfahrungen beim Menschen betont haben, individuelle Eigenschaften der Tiere eine Rolle spielen.

Eine wichtige Tatsache ist das Ergebnis der Versuche von Meyer und Ransom. Ausgehend von der Beobachtung der Wanderung des Tetanustoxins längs des Nerven zum Zentralorgan konnte dasselbe Verhalten für das Diphtherietoxin nachgewiesen werden. Bei direkter Injektion in den Nerven bewirkt es rascher und in kleineren Dosen eine Lähmung der zugehörigen Zentren. Auch wenn man die Wunde um die Injektionsstelle am Nerven mit Antitoxin ausspült oder vor der intraneuralen Giftinjektion große Antitoxinmengen intravenös gibt, tritt die lokale Wirkung des Giftes dennoch ein. Freilich konnten Meyer und Ransom nicht ausschließen, daß ein Teil des Giftes auch auf dem Blutwege in das Zentralnervensystem kommt, und da mag es gelingen, durch große Dosen Serum diesen Anteil des Giftes unwirksam zu machen (Gottlieb).

Erwähnung verdienen die Heilversuche von Belfanti. Er infizierte Meerschweinchen mit Diphtheriebacillen an der Innenseite des Ohres und schnitt dann zu verschiedenen Zeiten nach der Infektion das ganze Ohr ab. Gewöhnlich war die einfach letale Dosis 6 Stunden nach der Infektion erreicht. Bei zwei Tieren führte

Generated on 2019-10-04 22:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

das in 15 Minuten ausgeschiedene Toxin den Tod des Tieres ebenso rasch herbei, wie bei Tieren, welche 5 Stunden der Infektion ausgesetzt wurden. Mit dem Abschneiden des Ohres wurde der ganze Infektionsherd entfernt. Deshalb meint Belfanti, daß die Virulenz des Bacillus nicht auf der Ausscheidung spezieller endotoxischer Produkte beruhe, sondern im Zusammenhang stehe mit der Geschwindigkeit, mit welcher die Bacillen im infizierten Tierkörper besser als in vitro die spezifischen Toxine produzieren[1]). Auch Belfanti fand bei seinen Heilversuchen, daß nach Ablauf der ausschlaggebenden Periode, d. h. nach den ersten Stunden selbst die 30fache Dosis des mit dem identischen Bacillus hergestellten Serums nicht vermag den Exitus aufzuhalten.

Um bei Heilversuchen die menschliche Diphtherieerkrankung nachzuahmen, hat Miller Diphtherietoxin, in Kollodiumsäckchen eingeschlossen, Meerschweinchen intraperitoneal eingebracht, 0,15 des Diphtherietoxins tötete Meerschweinchen von 400 g in 6 Tagen. Um das Leben des Meerschweinchens durch Serum zu retten, sind bei Behandlungsbeginn 24 Stunden nach der Einverleibung des Säckchens enorme Dosen notwendig, wenn man nur eine Dosis von Antitoxin injiziert. Die heilende Dosis lag zwischen 40 und 80 IE. Bei wiederholter Injektion kleinerer Dosen wurden bessere Resultate erzielt. Injizierte Miller — Beginn der Behandlung 24 Stunden nach der Toxineinverleibung — an 3 Tagen nacheinander je 5 bis je 80 IE., so blieben die Tiere mit je 20 IE. am Leben. Wurden jeden dritten Tag 1—32 IE. bei gleicher Toxindosis injiziert, so heilte die Erkrankung noch bei Injektion von 16 IE. Bei lang fortgesetzten täglichen Injektionen vom Tage der Säckcheneinführung ab verlängerten Dosen von 0,1—2 IE. das Leben. Bei täglicher Injektion von 4 IE. gelang es die Tiere zu retten. Es ist sicher, daß bei dieser Versuchsanordnung Toxin nur in sehr geringen Mengen durchtritt.

Will man die Schwierigkeiten und Mißerfolge bei der Behandlung der Diphtherietoxinvergiftung beim Tiere erklären, so darf man, wie Schick dies in seinem Referat am 7. Mikrobiologentage in Berlin betont hat, auf folgendes nicht vergessen: Toxin und Antitoxin zeigen bei subcutaner Injektion in bezug auf das Erscheinen in der Blutbahn gewisse Gegensätzlichkeiten. Behring weist darauf hin, daß beim Meerschweinchen das Gift bei Verabfolgung relativ kleiner Dosen überhaupt nicht im Blute nachgewiesen wird, zum Teil lokal und auch auf seinem Wege durch die Lymphe in die Blutbahn vom Gewebe gebunden wird. Erst bei zunehmender Giftzufuhr wird das Blut gifthaltig. Bei intravenöser Giftzufuhr wird wohl kurz danach viel Gift im Blut vorgefunden. Der Übertritt in die Lymphe erfolgt aber beim Gift viel schneller als beim Antitoxin. Das Gift verschwindet aus der Blutbahn. Dagegen enthält nach Behring bei subcutaner und selbstverständlich auch bei intravenöser Injektion des Antitoxins im wesentlichen nur das Blut Antitoxin, die Lymphe enthält ungefähr ein Drittel von der im Kubikzentimeter Blut zu findenden Antitoxinmenge, der Liquor cerebrospinalis bleibt fast ganz antitoxinfrei, die Gewebssäfte — das ist besonders hervorzuheben — sind normalerweise 100mal weniger und noch weniger antitoxisch als das Blut.

[1]) Es muß wohl die Möglichkeit berücksichtigt werden, daß sich die Diphtheriebacillen doch nicht nur in der Nähe der Injektionsstelle festsetzen.

Generated on 2019-10-04 22:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Das Antitoxin hat also die Tendenz, in die Blutbahn zu kommen oder bei intravenöser Einführung im Blute der ganzen Masse nach zu bleiben, um erst von hier allmählich in die Gewebe zu gehen, während das Toxin von den Geweben zurückgehalten wird, oder bei intravenöser Injektion die entgegengesetzte Tendenz hat, aus der Blutbahn zu verschwinden, es läuft sozusagen dem Antitoxin davon. Die Hauptschlacht zwischen Toxin und Antitoxin wird daher nicht im Blute, sondern in den Geweben geschlagen. Um die Gewebssäfte auf einen entsprechend hohen Antitoxingehalt zu bringen, braucht man größere Antitoxinmengen. Führt man das Serum statt subcutan intramuskulär oder intravenös ein, so verkürzt oder erspart man dem Antitoxin den langen Weg in die Blutbahn, der Übergang des Antitoxins aus dem Blute in die Gewebssäfte kann früher erfolgen und die erforderliche Höhe des Antitoxingehaltes im Bereiche der Gewebe früher erreicht werden. Behring führt darauf die Tatsache zurück, daß man zur Giftneutralisierung im lebenden Organismus unter allen Umständen mehr Antitoxin braucht als in vitro. Der relative Antitoxinbedarf zur Diphtheriegiftneutralisierung wird mit steigender Dosierung immer größer.

Will man den Mechanismus der Heilserumwirkung auf die Verhältnisse, wie sie beim Diphtheriekranken vorliegen, übertragen und das ärztliche Vorgehen danach einrichten, so stellen sich gewisse Schwierigkeiten in den Weg. Selbst unter der Annahme, daß die Diphtherieerkrankung des Menschen das Leben nur durch Diphtherietoxinwirkung und durch nichts anderes bedroht, besteht noch ein wesentlicher Unterschied zwischen den meisten vorgenommenen Heilversuchen und den Verhältnissen am Krankenbett. Beim Diphtheriekranken haben wir den Krankheitsherd, aus dem es vom Beginn der Erkrankung an zu kontinuierlichem Einströmen des Toxins in den Organismus kommt und allmählich in wechselnder Geschwindigkeit wird die Dosis letalis erreicht, bei den meisten Heilversuchen wird die gesamte meist mehrfach letale Dosis plötzlich in den Kreislauf gebracht und dann ihre Unschädlichmachung versucht. Es ist also bei der klinischen Erkrankung, zu der Zeit, wann die Dosis letalis erreicht wird, schon ein großer Teil des Toxins so lange und so fest gebunden, daß nur ein geringer Teil der Giftmenge so günstige Verhältnisse für die Behandlung bietet, wie sie uns das Tierexperiment zeigt.

Will man im Tierexperiment diese Verhältnisse imitieren, dann sollte man unseres Erachtens von der Forderung abgehen, immer die einfach oder mehrfach letale Dosis zu injizieren. Die Verhinderung des tödlichen Ausganges einer sonst sicher letal ausgehenden Diphtherietoxinvergiftung des Versuchstieres ist gewiß ein untrügliches Zeichen

Generated on 2019-10-04 22:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

dafür, daß die verabreichte Serumdosis imstande war, das Tier vom Tode zu erretten; aber wir meinen, daß Tod oder Leben eines Tieres ein relativ grobes Kriterium für die Beurteilung des Heileffektes einer Behandlung ist und dieses Kriterium nur dann zweckmäßig ist, wenn keine anderen gesetzmäßigen klinisch leicht kenntliche Kennzeichen der Vergiftung existieren. Wenn wir aber solche gesetzmäßige Toxinwirkungen kennen, die mit dem Leben nicht nur gut vereinbar sind, sondern sogar das Allgemeinbefinden intakt lassen, so unterliegt es keinem Zweifel, daß die Veränderungen, die solche Toxinwirkungen unter dem Einflusse einer Therapie erleiden, in ganz ausgezeichneter Weise als Kriterium der Heilwirkung dienen können. Wir hätten diese Versuchsanordnung am Tiere auch zur Grundlage unserer Heilversuche genommen, wenn wir es nicht vorgezogen hätten, diese Versuchsanordnung beim Menschen als Grundlage zu wählen, da auch beim Menschen die Beurteilung der Intracutanreaktion auf Diphtherietoxin objektiv ausgezeichnet möglich ist.

Und wenn eingewendet werden könnte, daß durch intracutane Einführung des Giftes bezüglich Paralysierung desselben durch Antitoxin nicht so gleichmäßige Bedingungen geschaffen werden, wie bei intravenöser Einführung des Giftes und Gegengiftes, ist dieser Einwand theoretisch wohl in gewisser Beziehung berechtigt, er müßte aber erst praktisch in seiner Bedeutung studiert werden, andererseits entspricht aber die Einbringung des Toxins in das Gewebe viel mehr den Verhältnissen beim Diphtheriekranken als die intravenöse Injektion des Toxins. Denn auch hier sind die oberflächlichen Anteile der Schleimhaut diejenigen, die zuerst durch das Toxin Schaden leiden und, wie erwähnt, kommt es vor allem zu lokaler Bindung des Toxins.

Zur intracutanen Injektion benötigt man die gebräuchliche Rekordspritze zu 1 ccm, die eine Teilung in 10 Teilstriche trägt. Der wichtigste Teil ist die Nadel. Zur Erleichterung des Gelingens der Injektion soll die Nadel möglichst dünn und ihre Spitze kurz abgeschliffen sein, damit bei Einführung der Nadel in die oberflächlichsten Schichten der Haut die nach oben gerichtete Öffnung der Nadel möglichst rasch gedeckt wird. Die Injektionsmenge beträgt 0,1 ccm einer Toxinverdünnung, die für jedes Toxin zu berechnen ist. In der Regel genügt als wirksame Toxinmenge $^1/_{50}$ der einfach letalen Dosis für 250 g Meerschweinchen, also z. B. bei einer letalen Dosis 0,005 pro 250 g Meerschweinchen, 0,1 einer Verdünnung 1 : 1000. Bei gelungener Injektion sieht man sofort eine weiße quaddelartige Erhebung mit gestichelter Zeichnung entsprechend den Haarfollikelmündungen.

Die Veränderungen, die sich an der Applikationsstelle des Diphtherietoxins abspielen, ähneln in ihrem Aussehen, namentlich in den ersten 24—48 Stunden einer positiven Tuberkulinreaktion. Es bildet

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-10-04 22:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

sich nach Rückgang der traumatischen Erscheinungen von der 4. bis 8. Stunde ab eine allmählich zunehmende Rötung und Infiltration von 10—25 mm Durchmesser, die ihr Maximum gewöhnlich erst nach 48 Stunden erreicht und dann unter Pigmentierung und leichter Schuppung abheilt. Nur die Farbe der Rötung ist bei der Diphtherieintracutanreaktion eine hellere als bei der Tuberkulinreaktion. Bei sehr intensiver Reaktion kommt es zu stärker entzündlichen Veränderungen namentlich im Zentrum der Reaktion, kenntlich durch gelatinöse Veränderungen der Haut, die sich unter Pigmentierung, Fältelung und Schuppung zurückbildet. Intensivere Veränderungen haben wir bei unserer Dosierung nicht gesehen. Die von Bingel beobachtete Nekrosenbildung ist auf die enorme Toxindosis zurückzuführen. Anschließend an das zentrale Infiltrat pflegt sich in der Zeit von der 24. bis 48. Stunde ein etwas hellerer roter Hof zu entwickeln, der nach weiteren 24—48 Stunden, ohne Pigmentierung zu hinterlassen, abblaßt. Es bleibt dann noch die zentrale Partie durch ihre Pigmentierung kenntlich, so daß noch in späteren Stadien die Größe des zentralen Infiltrates an dem Durchmesser der pigmentierten Hautpartie meßbar ist.

Nachdem einige Vorversuche ergeben hatten, daß unsere Methodik für die Vornahme der geplanten Heilversuche verwendbar war, gingen wir bei unseren weiteren Heilversuchen so vor, daß wir in dreistündigen Intervallen Diphtherietoxin injizierten und entweder 24, 12, 6 oder 3 Stunden nach der ersten Toxininjektion Heilserum intramuskulär in die Muskulatur des Oberschenkels einspritzten. Gleichzeitig mit der Seruminjektion, sowie 24, 48 Stunden usw. nach der Seruminjektion wurde wieder Toxin intracutan injiziert. Wir nahmen zu unseren Versuchen fast ausschließlich Kinder, die an leichter Diphtherie erkrankt waren, um bei unseren Versuchen einer therapeutischen Aufgabe nachzukommen. Die Diphtherieerkrankung als solche hat mit dem Verlaufe des Heilversuchs direkt nichts zu tun. Die objektive Messung der Beeinflussung kann durch die Bestimmung

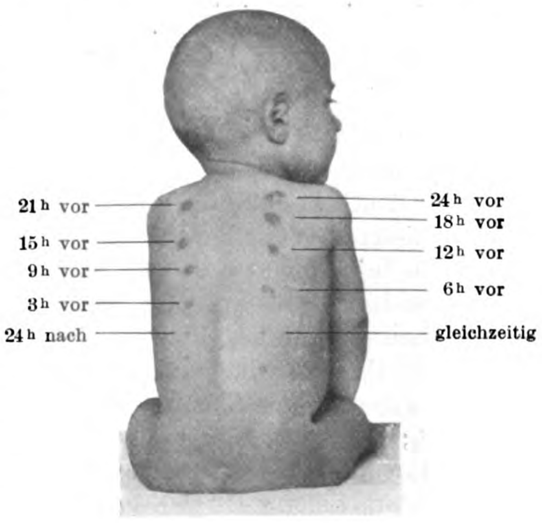


Fig. 1.

Generated on 2019-10-04 22:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

der Größe des Durchmessers der Reaktion erfolgen. Die Intensität der Beeinflussung haben wir zahlenmäßig dadurch ausgedrückt, daß wir vollständige Unterdrückung der Toxinwirknng als 100 % Beeinflussung, gar nicht veränderte Toxinwirkung als 0 % Beeinflussung bezeichnen. Die verschiedenen dazwischenliegenden Grade der Beeinflussung können durch Prozentzahlen einfach festgestellt werden.

Friedrich Fioty. 13 Mon. Gew. 7,90 kg. Serum: 8000 AE = 1000 IE pro kg.

Toxininjektion.

		Stunden vor der Seruminjektion									nach der Seruminjektion		
		24^h	21^h	18^h	15^h	12^h	9^h	6^h	3^h	0^h	24^h	48^h	72^h
Größe der Reaktion nach	24^h	18	14	13	13	11	11	8	fast 0	0	0	0	0
	48^h	20 Nekrose	15	15	12	11	12	8	fast 0	0	θ	0	0
	72^h	15 Nekrose	15	15	12	11	12	8	0	0			

Resultat: Geringe Beeinflussung auf 6^h vorher injiziertes Toxin. Infiltrat kleiner, geringer.
Auf 3^h vorher injiziertes Toxin Beeinflussung 100% (vollständige Unterdrückung)
gleichzeitig injiziertes Toxin „ 100%
24^h, 48^h u. 72^h nach der Seruminjektion „ 100%

Anmerkung: Die Bestimmung der Größe der Reaktion erfolgte 24^h, 48^h, 72^h usw. nach der Injektion des Toxins. Die Zahl bedeutet den größten Durchmesser in mm. (S. Fig. 1.)

⌢ = starkes Infiltrat	Zeichen oberhalb der Zahl		⌣ = starke Rötung	Zeichen unterhalb der Zahl
~ = geringes „			‿ = schwache „	
⁓ = undeutliches „			∼ = undeutliche „	

Wenn wir die absolute Größe des Entzündungseffektes in Betracht ziehen, so sehen wir, daß sich erst von der 6. Stunde vor der Injektion ab eine deutliche fallende Tendenz der Werte zeigt. Die Toxinwirkung ist in diesem außerordentlich gut beeinflußten Falle bis auf 3 Stunden vor der Injektion des Serums vollkommen unterdrückt. Dieser Einfluß des Heilserums auf ein innerhalb 3—6 Stunden vor der Injektion appliziertes Diphtheriegift zeigt sich aber nicht nur in einer Abnahme des Reaktionsdurchmessers, sondern auch, wie wir an vielen anderen Fällen sehen, in der Abnahme der Intensität der Rötung und Infiltratbildung; zeigt die unbeeinflußte Reaktion leichte Nekrosenbildung, so fehlt dieselbe bei der schon beeinflußten Reaktion. Eine weitere Art der Beeinflussung zeigt sich in der rascheren und eventuell ohne Pigmentierung verlaufenden Abheilung. Es sind dies zum Teil auch dieselben Unterschiede in der Form und Intensität der Reaktion, die Veranlassung gegeben haben, im Tierversuche von L + und Ln-Dosis (n = Nekrosenbildung, + Infiltratbildung) zu sprechen. Man kann auch die verschiedene Intensität der Reaktion mit den drei Graden der Verbrennung vergleichen: Nekrosenbildung, Blasenbildung, ein-

Generated on 2019-10-04 22:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

faches Infiltrat oder Erythem. Wohl können verschiedene Individuen auf Grund individueller Verschiedenheit der Reaktionsfähigkeit der Haut auf gleiche Mengen Diphtherietoxin verschieden intensiv reagieren (Magyar und Schick, Major und Nobel), so daß ein Vergleich von Reaktionen verschiedener Personen keine Kriterien abgibt, doch kann die Abnahme der Reaktionsintensität von leichter Nekrose bis zu vollkommen negativen Reaktionen mit den Zwischenstufen Infiltratbildung, Hyperämie verschiedener Intensität beim gleichen Individuum wohl klar die Abstufung der Heilwirkung des Diphtherieserums erkennen lassen. Schiller[1]) hat auf unsere Veranlassung beim Meerschweinchen analoge Heilversuche ausgeführt, die Reaktionsstellen histologisch untersucht und dabei in Übereinstimmung mit dem klinischen Befund bei der Reaktion des Menschen nachweisen können, daß das Diphtherieserum zuerst die flüssige Exsudation abschwächt und endlich verhindert, und erst später die celluläre Exsudation hemmt. Auf die naheliegende Übertragung dieser Befunde für den Mechanismus der Heilserumwirkung bei der Diphtherieerkrankung des Menschen kommen wir an anderer Stelle noch zu sprechen.

Auch bei Anwendung dieser großen Dosis von Heilserum können wir die außerordentlich wichtige Tatsache feststellen, daß in Übereinstimmung mit den Ergebnissen des Tierexperimentes auch beim Menschen die Wirkung des Heilserums vor allem eine immunisierende ist. Die Wirkung des gleichzeitig injizierten Toxins sowie die Wirkung der nach der Seruminjektion erfolgenden Toxininjektionen wird paralysiert.

Eine eigentümliche Art der Beeinflussung liegt in dem Auftreten ringförmiger Infiltrate[2]). Das Zentrum, die unmittelbare Umgebung der Einstichstelle, bleibt reaktionslos. Dieser Reaktionsverlauf verdient aus mehreren Gründen Interesse, in erster Linie vom Standpunkte des Dermatologen. Wir sehen hier das Auftreten von Ringbildung (zentrales Aussparen) bei einer toxischen Reaktion, bei der das Toxin gerade in das Zentrum eingebracht wurde. Man hat sonst die Auffassung, daß das zentrale Abheilen von entzündlichen Veränderungen durch Stoffe zustande kommt, die lokal gebildet werden. Hier sehen wir, daß die heilende Substanz in der Blutbahn zirkuliert und von hier aus zur Heilung im Gewebe herangezogen wird. Es kann also auch bei Produktion von antitoxischen oder andersartig wirksamen Substanzen an anderen Stellen des Organismus und Zufuhr dieser Substanzen auf dem Blutwege zentrales Abheilen von Hauterscheinungen zustande kommen. Was ist aber die Ursache dafür, daß die Reaktion gerade im Zentrum abheilt, an der Stelle, die der Ein-

[1]) Erscheint demnächst.

[2]) S. Fall Heinrich Pt. S. 131 Nr. 45 und dazu Fig. 4 S. 132.

Generated on 2019-10-04 22:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

stichstelle am nächsten liegt und daher zuerst vom Toxin getroffen wird? Es sind mehrere Erklärungen möglich. Wir können annehmen, daß aus irgend einem Grunde an der Einstichstelle und deren Umgebung eine höhere Antitoxinkonzentration besteht als in etwas größerer Entfernung von der Injektionsstelle. Es könnte durch den Einstich als solchen und die durch diesen bedingte Gefäßverletzung ein stärkeres Durchsickern des Antitoxins aus der Blutbahn möglich sein. Dagegen spricht, daß man in der Nähe der Injektionsstelle fast nie Blutaustritte sieht, auch nicht bei den Fällen mit ringförmiger Reaktion. Plausibler erscheint uns die Annahme, daß das Toxin in der nächsten Umgebung der Injektionsstelle die Gefäßwandungen am intensivsten schädigt, und die Gefäße damit durchlässiger macht für Bestandteile des Blutes, also auch des antitoxinhaltigen Serums, so daß an dieser Stelle eine höhere Antitoxinkonzentration erreicht wird.

Da wir in weiteren Heilversuchen immer wieder die Tatsache konstatieren konnten, daß eine wesentliche Einwirkung auf länger vorher, insbesondere 6 Stunden vor der Seruminjektion verabreichtes Toxin nicht zu beobachten ist, stellten wir die 24stündigen Heilversuche ein und begnügten uns mit Heilversuchen, bei denen 6 Stunden, bzw. bei kleineren Dosen auch 3 Stunden vor der Seruminjektion die erste Toxininjektion gemacht wurde. Immer wieder konnten wir uns überzeugen, daß die entzündlichen Erscheinungen an der Injektionsstelle auch bei diesen 6- und 3stündigen Heilversuchen, wie wir sie zu bezeichnen pflegen, in der Regel sehr deutlich und ausgesprochen waren, so daß wir ruhig annehmen können, daß die 12 oder 24 Stunden vor der Seruminjektion applizierten Toxinmengen keine wesentlich stärker entzündliche Reaktion ausgelöst hätten.

Anfangs blieben wir, da wir keine Direktive für die Art und Weise der Dosierung hatten, bei derjenigen Dosis, die wir auf Grund unserer bisherigen Erfahrung bei derartigen Diphtheriefällen angewendet hatten. Erst als wir bei der Zusammenstellung unserer ersten Resultate daran dachten, ob nicht die Beziehung der Serumdosis zum Körpergewicht als Grundlage der Dosierung verwendet werden könnte, ordneten wir die bis dahin durchgeführten Heilversuche nach diesem Gesichtspunkte. Dieser Gedanke hatte schon deshalb Berechtigung, als wir ja gewohnt sind, im Tierversuche eigentlich immer diese Grundlage zu benutzen. Als wir dann feststellen konnten, daß unsere leitende Idee dieses Zusammenhanges nicht nur theoretisch berechtigt, sondern praktisch durch das Experiment gestützt wurde, verließen wir den bisherigen Modus der schematischen Dosierung alten Stils, gingen systematisch in der Weise vor, daß wir immer das Körpergewicht des zu injizierenden Falles bestimmten und dann Serummengen injizierten, die direkt auf das Körpergewicht vorher berechnet wurden.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

I. Serumdosis — 50 IE pro kg.

1. Gebert. 8 J. 23 kg. 4 IE = 0,17 IE pro kg.

Toxininjektion.

Stunden vor der Seruminjektion 24h	Stunden nach der Seruminjektion 0h[1])	24h	48h	72h	Messung nach
22	20	2	14	12	24h
	23	undeutl.	14	11	am 3. Tag
	15	θ	15	11	„ 4. „
	Pi	θ	Pi	10	„ 5. „

Resultat: Gleichzeitig injiziertes Toxin unbeeinflußt = 0 % Einfluß.
Toxin 24h nach der Seruminjektion fast unterdrückt = 100 % Einfluß.
Toxin 48h nach der Seruminjektion unbeeinflußt = 0 % Einfluß.

Späte und nur vorübergehende Beeinflussung.

[1]) 0h bedeutet Toxininjektion gleichzeitig mit der Seruminjektion.

2. Kordino. 10 J. 30 kg. 20 IE = 0,66 IE pro kg.

vor 24h	nach 0h	24h	48h	72h
12	11	7	9	10
	11	undeutl.	10	10
	12	0	10	P
	12	0	P	

Resultat:
Gleichzeitig injiziertes Toxin unbeeinflußt = 0 %.
Toxin 24h nach der Seruminjektion stark abgeschwächt = 41 %.
Toxin 48h nach der Seruminjektion unbeeinflußt = 0 %.

3. Ambros. 7 J. 25 kg. 200 IE = 4 IE pro kg.

vor 24h	nach 0h	24h	48h	72h
12	7	3	0	0
	7	θ	0	0
	P	θ	0	0

Resultat: Einwirkung auf gleichzeitig injiziertes Toxin 41 %
24h nachher „ „ 100 %
am 3. Tag „ „ „ 100 %
„ 4. „ „ „ „ 100 %

4. Marie Schm. 4 J. 25 kg. 8 IE pro kg.

vor 24h	nach 0h
16	10
	10

Resultat:
Einwirkung auf gleichzeitig injiziertes Toxin 37 %

5. Wröhnelt. 8 J. 26 kg. 23 IE pro kg.

vor 24h	nach 0h	24h	48h	72h
11	7	6	fast θ	6
	7	6	θ	P
	7	6	θ	
	7	P		

Resultat: Einwirkung auf gleichzeitig injiziertes Toxin 36 %
am 2. Tag nachher „ „ 45 %
„ 3. „ „ „ „ 100 %
„ 4. „ „ „ „ 45 %

6. Schiessl, Fr. 4 J. 12,2 kg. 30 IE pro kg.

vor			nach
6^h	3^h	0	48^h
11	12	θ	θ
11	12	θ	θ
pi	pi	θ	

Resultat: Einwirkung auf
6^h vor der Seruminjektion injiziertes Toxin θ.
3^h vor der Seruminjektion injiziertes Toxin θ.
0^h vor der Seruminjektion injiziertes Toxin 100%.
am 3. Tag nach der Seruminjektion injiziertes Toxin 100%.

7. Dora Hersches. 15 J. 41,8 kg. 36 IE pro kg.

vor				nach	
24^h	6^h	3^h	0^h	24^h	48^h
15	8	8	11	15	10
15	10	8	12	12	

Resultat: Geringe Herabsetzung der Intensität der Infiltratbildung und Rötung, zahlenmäßig nicht zu bestimmen. Einfluß auf
6^h, 3^h vorher injiziertes Toxin
0^h
24^h, 48^h nachher injiziertes Toxin
} fast 0

8. A. Schn. 8 J. 25 kg. 40 IE pro kg.

vor	vor
24^h	0^h
8	θ
8	θ

Resultat: Einfluß auf
gleichzeitig injiziertes Toxin 100%.

9. Emma Pravdik. 10 J. 24,50 kg. 40 IE pro kg.

vor			nach
6^h	3^h	0^h	48^h
10	6	θ	
12	12	12 Zentrum blasser	7
12	12	12	7

Resultat: Einwirkung auf
6^h vorher injiziertes Toxin
3^h " " "
0^h " " "
} fast 0
48^h nachher injiziertes Toxin 41%.
Etwas Ringbildung (6^h und 3^h vor der Seruminjektion).

10. Anna Kohlik. 3 J. 13,2 kg. 50 AE pro kg.

vor		nach		
3^h	0^h	24^h	48^h	72^h
13	11	θ	θ	fast 0
13	12	θ	θ	θ

Resultat: Einfluß auf
3^h vorher injiziertes Toxin fast 0
0^h " " " θ[1])
24^h nachher injiziertes Toxin
48^h " " "
72^h " " "
} 100%

[1]) Die Beeinflussung des gleichzeitig applizierten Toxins drückt sich nur in Herabsetzung der Intensität des Infiltrates und der Rötung aus.

Generated on 2019-10-04 22:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.319510022765163v / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Public Domain in the United States, Google-digitized
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

11. Erhard Rohska. $3^1/_2$ J. 12,2 kg. 50 IE pro kg.

vor			nach
6ʰ	3ʰ	0ʰ	24ʰ
14	12	fast 0	fast θ
14	10	fast 0	

Resultat: Einwirkung auf
6ʰ vorher injiziertes Toxin fast 0
3ʰ „ „ „ „ 0
0ʰ „ „ „ „ 100%
24ʰ nachher „ „ „ 100%

12. Rudolf Powisil. 9 J. 21,20 kg. 50 IE pro kg.

vor			nach	
6ʰ	3ʰ	0ʰ	24ʰ	5. Tag
25	28	25	7	14
20	25	10	9	12
18 pi	13 pi	12 pi	pi	

Resultat: Einwirkung auf
6ʰ vorher injiziertes Toxin θ
3ʰ „ „ „ fast θ
0ʰ „ „ „ ca. 50%
24ʰ nachher „ „ 60%
nach 5 Tagen „ „ 40

Geringerer Durchmesser der Pigmentierung nach der 3ʰ vorher und gleichzeitig injizierten Toxinmenge. Stärkeres Herabdrücken der Intensität der Reaktion auf 24ʰ später appliziertes Toxin.

13. Marie Truschner. 13 J. 42,6 kg. 50 pro kg.

vor	nach
0ʰ	24ʰ
14	θ
14	
leichte Ringbildung!	

Resultat: Einwirkung auf
gleichzeitig injiziertes Toxin fast θ
24ʰ nacher „ „ 100%.
Abschwächung unter Ringbildung.

14. Victor Haslinger. 18 Mon. 10 kg. 50 IE pro kg.

vor			nach
6ʰ	3ʰ	0ʰ	24ʰ
10	5	θ	θ
10	10	10 im Zentrum etwas weißlich.	

Resultat:
6ʰ vorher injiziertes Toxin θ
3ʰ „ „ „ θ
0ʰ „ „ „ fast 0[1])
24ʰ nachher „ „ 100%

[1]) Andeutung von Ringbildung.

15. Marie Gessl. 8 J. 24,7 kg. 50 IE pro kg.

vor		nach	
3ʰ	0ʰ	24ʰ	48ʰ
20	20	22	27
20	18	14	

Resultat: Einwirkung auf
3ʰ vorher injiziertes Toxin }
0ʰ „ „ „ } 0
24ʰ nacher „ „ }
48ʰ „ „ „ }

16. Hermine Schmidt. 3 J. 11,7 kg. 50 IE pro kg.

vor	
3ʰ	0ʰ
16	θ
16	θ

Resultat: Einwirkung auf
3ʰ vorher injiziertes Toxin fast 0 (?)
0ʰ „ „ „ 100%

Generated on 2019-10-04 22:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

17. Franz Witzany. $9^{1}/_{2}$ J. 27,5 kg. 50 IE pro kg.

	nach
0	24ʰ
19 : 16	7

Resultat: Einwirkung auf
gleichzeitig injiziertes Toxin fast θ
24ʰ nachher „ „ 63%

18. Josef Babak. 10 J. 25 kg. 50 IE pro kg.

	nach	
0ʰ	24ʰ	72ʰ
13	10	
	Ringbildg.	
15	10	22

Resultat: Einfluß auf
gleichzeitig injiziertes Toxin fast 0
24ʰ nachher „ „ „ 0
48ʰ „ „ „ „ 0
Bis auf leichte Abschwächung zur Ringbildung keinen Einfluß.

19. Rosa Häusler. 3 J. 13,2 kg. 50 IE pro kg.

vor	
3ʰ	0ʰ
12	6
12 Ringbildg.	fast 0

Resultat:
3ʰ vorher injiziertes Toxin fast 0
gleichzeitig „ „ „ 100%
Rasch abklingende geringe Reaktion.

20. Albert Andisio. 7 J. 25 kg. 50 IE pro kg.

vor			nach
6ʰ	3ʰ	0ʰ	24ʰ
(8)	6	θ	θ
(8)	6	θ	θ

Resultat: Einwirkung auf
3ʰ vorher injiziertes Toxin 25%
0ʰ „ „ „ 100%
24ʰ nachher „ „ 100%

II. Serumdosis — 100 pro kg.

1. Grete Wiskocil. 11 J. 32,5 kg. 62 IE pro kg.

vor			nach						
6ʰ	3ʰ	0ʰ	24ʰ	48ʰ	4.	5.[1]	6.	7.	8. Tag
20	18	12	13	12	15	11	15	13	10
18	18	11	13	10	10	7	14	12	
18	18	11	Pi	8	8	6	9	10	
Pi	Pi	Pi	Pi	P	P	P	7		

Resultat: Einwirkung auf
6ʰ vorher injiziertes Toxin 0%
3ʰ „ „ „ 0%
0ʰ „ „ „ 38%

am 2. Tag nachher injiziertes Toxin 22%
„ 3. „ „ „ „ 66%
„ 5. „ „ „ „ 75%
„ 6. „ „ „ „ 50%
„ 7. „ „ „ „ 23%

Schlechte Beeinflussung, die auch durch Nachinjektion größerer Serummengen am 5. Tag nicht verbessert wird[2]).

[1]) Neuerliche Injektion von 124 IE pro kg (2000 AE.). [2]) Pat. reagierte auch auf in vitro ausgeglichenes Toxin-Antitoxingemisch mit identischen Erscheinungen.

Generated on 2019-10-04 22:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Antitoxinresorption wurde nach **Römer**scher Methode bestimmt, ergab am 4. Tage nach der ersten Injektion und die folgenden Tage hohe Antitoxinwerte. Vor der Injektion des Serums fehlen von Antitoxin (Verdünnung des Serums 1:5).

Am 4. Tag paralysiert noch 1:100
„ 6. „ „ „ 1:150
„ 8. „ „ „ 1:150
„ 10. „ „ „ 1:200

Serumverdünnung gleiche Mengen einer Diphtherietoxinverdünnung 1:500, die nächsthöhere Verdünnung des Serums nicht mehr. Bei Auswertung unseres Toxins ergibt sich folgender Antitoxingehalt des Serums:

Bei Paralysierung von 1 ccm Toxinverdünnung 1:500 durch 1 ccm 1:5 Serumverdünnung enthält 1 ccm unverdünntes Serum mindestens 0,02 AE.
Bei Paralysierung von 1 ccm Toxinverdünnung 1:500 durch 1 ccm 1:10 Serumverdünnung enthält 1 ccm unverdünntes Serum mindestens 0,04 AE.
Bei Paralysierung von 1 ccm Toxinverdünnung 1:500 durch 1 ccm 1:25 Serumverdünnung enthält 1 ccm unverdünntes Serum mindestens 0,1 AE.
Bei Paralysierung von 1 ccm Toxinverdünnung 1:500 durch 1 ccm 1:50 Serumverdünnung enthält 1 ccm unverdünntes Serum mindestens 0,2 AE.
Bei Paralysierung von 1 ccm Toxinverdünnung 1:500 durch 1 ccm 1:100 Serumverdünnung enthält 1 ccm unverdünntes Serum mindestens 0,4 AE.
Bei Paralysierung von 1 ccm Toxinverdünnung 1:500 durch 1 ccm 1:200 Serumverdünnung enthält 1 ccm unverdünntes Serum mindestens 0,8 AE.
Bei Paralysierung von 1 ccm Toxinverdünnung 1:500 durch 1 ccm 1:400 Serumverdünnung enthält 1 ccm unverdünntes Serum mindestens 1,6 AE.

2. **Hermine Lutz.** 3 J. 13,2 kg. 75 IE pro kg.

vor			nach				
6^h	3^h	0^h	24^h	48^h	4.	5.	6. Tag
12	12	5	5	5	7	5	8
10	θ	fast 0	5	0	θ	θ	θ
10	θ	θ	0	0	θ		
Nekrose	θ	θ	0	0			

Resultat: Einwirkung auf
6^h vorher injiziertes Toxin 0.
3^h vorher injiziertes Toxin fast 100%.
0^h vorher injiziertes Toxin fast 100%.
24^h
am 3. Tag
„ 4. „
„ 5. „
„ 6. „
„ 7. „
} nachher injiziertes Toxin fast 100%

Auf 3^h vorher sehr gute Rückwirkung — fast vollkommene Unterdrückung bei relativ geringer Serummenge.

Antitoxinbestimmung: Vor Injektion des Serums fehlt Antitoxin. Am 4. Tage nach der Injektion reichlich Antitoxin im Serum. Verdünnung von 1:400 paralysiert gleiche Mengen einer Diphtherietoxinverdünnung 1:500, höhere Serumverdünnung nicht geprüft.

3. **Rosine Baumgartner.** 8 J. 25,3 kg. 80 IE pro kg.

vor			nach		
6^h	3^h	0^h	24^h	48^h	72^h
12	10	12	13	10	5
12	10	12	10	8	5
10	10	5	8	8	
12	10	5	8		
P	P	P			

Resultat: Einwirkung auf
6^h vorher injiziertes Toxin 0
3^h „ „ „ fast 0
0^h „ „ „ 58%
24^h nachher „ „ 25%
48^h „ „ „ 25%
72^h „ „ „ 58%

Geringere Infiltratbildung und geringere Rötung bei den Toxinstellen von der Seruminjektion ab. Besserung bis zum 5. Tag p. i.

Generated on 2019-10-04 22:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

4. Marie N. 2 J. 12,5 kg. 80 IE pro kg.

vor 24ʰ	0ʰ
14	θ
14	

Resultat: Einwirkung auf gleichzeitig injiziertes Toxin 100%.

5. Walter Dattelzweig. 12 J. 25 kg. 80 IE pro kg.

vor			nach	
6ʰ	3ʰ	0ʰ	24ʰ	48ʰ
20	7	fast 0	θ	θ
25	15	θ		
25	21	θ		
25	24			
P	P			

Resultat: Einwirkung auf
6ʰ vorher injiziertes Toxin 0
3ʰ „ „ „ 0
0ʰ nachher „ „ 100%
2. Tag „ „ „ 100%
3. „ „ „ „ 100%

Antitoxinbestimmung im Serum: Vor der Seruminjektion fehlt Antitoxin. Am 2., 3. und 5. Tag untersuchtes Serum paralysiert in der Verdünnung 1 : 50 gleiche Mengen einer Diphtherietoxinverdünnung 1 : 500, die nächst höhere Verdünnung (1 : 100) nicht mehr.

6. Käthe Wagel. 9½ J. 26,5 kg. ca. 100 IE pro kg.

vor				nach
9ʰ	6ʰ	3ʰ	0ʰ	24ʰ
8	8	10	0	0
14	13	13	8	0
13 N	13 N	13 N	12	

Resultat: Einwirkung auf
9ʰ, 6ʰ, 3ʰ } vorher injiziertes Toxin 0
0ʰ vorh. injiz. Toxin wenig Abschwächung
24ʰ nachher injiziertes Toxin 100%

Verhinderung der Nekrose an der Stelle der gleichzeitig erfolgten Toxininjektion, geringeres Infiltrat, geringere Rötung. Umwandlung der L n in L +.

7. Friedrich Schubert. 7 J. 19 kg. ca. 100 IE pro kg.

vor			nach
6ʰ	3ʰ	0ʰ	24ʰ
10	7	8	θ
10	8	8	

Resultat: Einwirkung auf
6ʰ vorher injiziertes Toxin fast 0
3ʰ „ „ „ 20%
0ʰ „ „ „ 50%
am 2. Tag nachher „ „ 100%

Beträchtliche Herabsetzung der Infiltratbildung und Rötung bei der 3ʰ vorher und bei der gleichzeitig erfolgten Toxinapplikation.

8. Hermine Nistler. 9 J. 26,3 kg. 100 IE pro kg.

vor			nach
6ʰ	3ʰ	0ʰ	24ʰ
25	12	12	20
35	35	20	12
25	35	25	Pi
Pi	Pi	Pi	

Resultat: Einwirkung auf
6ʰ vorher injiziertes Toxin }
3ʰ „ „ „ } fast 0
0ʰ „ „ „ }
am 2. Tag nachher „ „ 50%
Raschere Pigmentierung.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

9. Olga Köhler. 9 J. 25 kg. 100 IE pro kg.

	vor			nach
9^h	6^h	3^h	0^h	24^h
12	12	12	6	θ
20	20	14	8	
12	12	12	8	
p	P	P	P	
		(blässer)	(blaßgelblich)	

Resultat: Einwirkung auf
9^h vorher injiziertes Toxin }
6^h „ „ „ } 0
3^h „ „ „ }
0^h 33%
24^h nachher „ „ 100%

Geringere Intensität der Pigmentierung bei der Reaktion 3^h vor der Seruminjektion, diese Beeinflussung bei der gleichzeitig erfolgten Toxininjektionsstelle noch deutlicher.

10. Grete Ribal. 3 J. 11,20 kg. 100 IE pro kg.

	vor		nach
6^h	3^h	0^h	24^h
10	10	10	6
17	12	14	
15	15	15	3 fast 0
P	P	P	θ

Resultat: Einwirkung auf
6^h vorher injiziertes Toxin }
3^h „ „ „ } 0%
0^h „ „ „ }
24^h nachher „ „ fast 100%

11. Erna Lang. $1^1/_2$ J. 11,40 kg. 100 IE pro kg.

vor		nach
3^h	0^h	24^h
10	10	θ
10	10	
10	10	

Resultat: Einwirkung auf
gleichzeitig injiziertes Toxin 0%[1])
24^h nachher „ „ 100%

[1]) Geringere Rötung und Infiltratbildung.

12. Franz Pecha. 5 J. 13,1 kg. 100 IE pro kg.

	vor		nach
	3^h	0^h	24^h
	10	15	4
	15	15	fast θ
etwas hämorrhagisch	15	14	
	15	12[1])	

Resultat: Einwirkung auf
3^h vorher injiziertes Toxin θ
0^h „ „ „ ca. 20%[1])
am 2. Tag nachher injiziertes Toxin fast 100%.

[1]) Die Reaktion nicht hämorrhagisch (L + reaktion gegenüber Ln). Deutliche Ringbildung von 4 mm Durchmesser.

13. Marie Zore. 3 J. 15 kg. 100 IE pro kg.

	vor		nach
6^h	3^h	0^h	24^h
8	8	?	θ
8	10	10	

Resultat: Einwirkung auf
6^h vorher injiziertes Toxin }
3^h „ „ „ } 0%
0^h „ „ „ }
24^h nachher „ „ 100%

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

14. Elisabeth Schimko. 7 J. 16,6 kg. 100 IE pro kg.

vor			nach
6^h	3^h	0^h	24^h
12	6	fast 0	θ
15	8	unscharf	
16	12	12	
pi	pi	Ringbildung	

Resultat: Einwirkung auf
6^h vorher injiziertes Toxin . . . 0%
3^h „ „ „ . . . 25%
0^h „ „ „ . fast 100%
am 2. Tag nachher injiziertes Toxin 100%

Zögernde Entwicklung der entzündlichen Reaktion, geringere Intensität derselben und deutliche Ringbildung, geringe Pigmentierung.

15. Johann Donner. 4 J. 15,1 kg. 100 IE pro kg.

9^h	6^h	3^h	0^h
7	θ	θ	θ
10			
p			

Resultat: Einwirkung auf
9^h vorher injiziertes Toxin . . 0%
6^h, 3^h, 0^h } „ „ „ . . 100%!

Einzige Beobachtung vollkommener Unterdrückung der Wirkung von 6^h vor der Injektion des Serums verabreichten Toxins. Diese günstige Wirkung wurde noch dazu durch kleine Dosen erzielt.

16. Josefine Paner. 5 J. 13,7 kg. 100 IE pro kg.

vor			nach
6^h	3^h	0^h	24^h
10	7	3	3
20	20	7	θ
20	20	10	θ
P	P	10	

Resultat: Einwirkung auf
6^h vorher injiziertes Toxin θ
3^h „ „ „ θ
0^h „ „ „ . . 50%
24^h „ „ „ . . 100%

17. J. Hildebrandt. 11 J. 31,90 kg. 100 IE pro kg.

θ
10
10
Ringförmig

Resultat:
Einwirkung auf gleichzeitig injiziertes Toxin ca. 50%.
Ringbildung.

18. Margarete Köhler. 13 J. 35,90 kg. ca. 100 IE pro kg.

	vor			nach
9^h	6^h	3^h	0^h	24^h
10	10	8	3	θ
12	12	12	5	θ
P	P	P lichtgelb	8 blaß pi	

Resultat: Einwirkung auf
9^h, 6^h, 3^h[1] } vorher injiziertes Toxin 0%
0^h[1] „ „ „ 33%
24^h nachher „ „ 100%

[1]) Pigmentierung lichter, ebenso die Rötung geringer.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

19. Johann Eisenegger. $2^1/_2$ J. 12,40 kg. 100 IE pro kg.

6^h (vor)	3^h (vor)	0^h	24^h (nach)
15	10	10	5
15	10	10	5
15	10	10	5
Pi	P	P	schwach P

Resultat: Einwirkung auf
6^h vorher injiziertes Toxin θ
3^h, 0^h " " " . . 33 %
24^h nachher " " fast 100 %[1])

[1]) Geringe Rötung und Infiltratbildung, nur angedeutete Pigmentierung.

20. Josef Klubal. 2 J. 12,20 kg. 100 IE pro kg.

6^h	3^h	0^h
8	7	4
8	7	4
8	7	fast 0

Resultat: Einwirkung auf
6^h vorher injiziertes Toxin, 3^h " " " } fast 0 %
0^h " " " fast 100 %

21. Anton Prautner. 11 J. 26,0 kg. 100 IE pro kg.

6^h (vor)	3^h (vor)	0^h	48^h (nach)
12 (25)[1])	12 (25)	10 (17)	10
10 (25)	10 (25)	12 (17)	9
17 N	17 N	14	7 p
17 N[2])	17 N	14	

Resultat: Einfluß auf
6^h vorher injiziertes Toxin 0
3^h " " " 0
0^h " " " 17 %
48^h nachher " " 41 %

Unterdrückung der nekrotisierenden Wirkung (L + statt L n) bei der gleichzeitigen Injektionsstelle. Abschwächung aller Entzündungsqualitäten.

[1]) Intensive Hofbildung. [2]) Nekrose.

22. Josef Matejka. 3 J. 14,50 kg. ca. 100 IE pro kg.

6^h (vor)	3^h (vor)	0^h	24^h (nach)
12	12	7	7
20	14	7	5
17	17	9	pi
pi	pi	Ringförmig P	

Resultat: Einwirkung auf
6^h vorher injiziertes Toxin θ
3^h " " " θ
0^h " " " 60 %
24^h nachher " " 72 %

Ringbildung bei der Toxinstelle gleichzeitig mit der Seruminjektion. Abnahme auch der Intensität des Infiltrates in der Rötung. Raschere Pigmentierung der 24^h nach der Seruminjektion gesetzten Toxinstelle.

23. Johann Burger. 5 J. 16,2 kg. 100 IE pro kg.

6^h (vor)	3^h (vor)	$θ^h$	24^h (nach)
15	10	6	fast θ
12	12	10	

Resultat: Beeinflussung auf
6^h vorher injiziertes Toxin 0
3^h " " " fast θ
$θ^h$ " " " 16 %
24^h nachher " " 100 %

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

24. Anna Weiß. 4 J. 13,20 kg. 100 IE pro kg.

vor		nach
3^h	0^h	24^h
20	10	15
20[1]	10[1]	15
20	10	
P	P	

Resultat: Einwirkung auf
3^h vorher injiziertes Toxin 25 %
0^h " " " 50 %
28^h nachher " " 25 %

[1]) Zentrum blasig. Nekrose. Ausbleiben der Nekrose bei der Toxinstelle 24^h nach der Seruminjektion (L + statt L n).

25. Friedr. Rischke. $2^1/_4$ J. 13,50. 100 IE pro kg.

	nach
θ	48^h
7	3
7	θ
Pi	θ

Resultat: Einwirkung auf
gleichzeitig injiziertes Toxin? wahrscheinlich abgeschwächt ca. 50 %.
48^h nachher injiziertes Toxin 100 %.

26. Eduard Podebral. $3^1/_2$ J. 15,5 kg. 100 IE pro kg.

	vor		nach
6^h	3^h	0	24^h
19	17	7	6
14	10	θ	10
10	10	zarter Ring 2 mm	10
10	10	Ringbildung	
P	P	zarte Pigmentierung	

Resultat: Beeinflussung auf
6^h, 3^h } vorher injiziertes Toxin θ
0^h " " " fast 100 %
24^h nachher " " fast 100 %
Exquisite Ringbildung.

27. Hilde Schleicher. 6 J. 14,6 kg. 100 IE pro kg.

	vor		nach
6^h	3^h	0	24^h
10	10	10	10
14	14	10	10
16	16	10	fast θ
16	16	10	
P	P	P	

Resultat: Einwirkung auf
6^h, 3^h } vorher injiziertes Toxin θ
0^h " " " 36 %
24^h nachher " " fast 100 %

28. Wilh. Eisenegger. 10 Mon. 8,30 kg. 100 IE pro kg.

	vor		nach
6^h	3^h	0	48^h
10	10	?	fast θ
12	12	12	θ
12	12	fast θ	
P leichte N[1])	P	leichtgelbliche Verfärbung	

Resultat: Einwirkung auf
6^h, 3^h } vorher injiziertes Toxin θ
0^h " " " fast 100 %
48^h nachher " " fast 100 %

[1]) Nekrose. Ausbleiben der Nekrose bei der nächsten Injektionsstelle. L + statt L n Wirkung.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

29. Marie Kosbach. 2 J. 11,6 kg. 100 IE pro kg.

vor			nach
6^h	3^h	0	24^h
8	7	4	θ
16	15	3	
15	15	5	
P	P	fast 0	

Resultat: Einwirkung auf
6^h, 3^h vorher injiziertes Toxin 0
0^h gleichzeitig „ „ fast 100 %
24^h nachher „ „ fast 100 %

30. Karl Haas. 8 J. 15,2 kg. 100 IE pro kg.

vor			nach
6^h	3^h	0	24^h
10	11	4	fast 0
12	16	10	θ
12	12	8	
		verwaschen	

Resultat: Einwirkung auf
6^h, 3^h vorher injiziertes Toxin θ
gleichzeitig „ „ 33 %
24^h nachher „ „ 100 %

31. Marie Auer. 5 J. 21,4 kg. 100 IE pro kg.

	vor			nach	
6	3^h	0	24	48^h	72^h
9	4	θ	θ	5	fast 0
23	11	θ	θ	θ	
18	13				
P	P				

Resultat: Einwirkung auf
3^h vorher injiziertes Toxin 28%
gleichzeitig, 28^h, 48^h, 72^h nachher injiziertes Toxin 100 %

32. Johann Windsberger. 5 J. 16,7 kg. ca. 100 IE pro kg.

	vor			nach	
9^h	6	3	0	24^h	48^h
12	18	9	7	0	θ
17	16	16	5	θ	
14	14	12	5		

Resultat: Einwirkung auf
6^h vorher injiziertes Toxin θ
3^h „ „ „ fast 0
0^h „ „ „ 64 %
24^h, 48^h nachher „ „ 100 %

33. Otto Frick. 10 J. 23 kg. 100 IE pro kg.

		vor		nach		
9	6	3	0	24	48	72
24	34	22	24	5	0	θ
15[1])N	15 N	14 N	17	0		
12	12	12	12	0		
P	P	P	P			

Resultat: Einwirkung auf
6^h, 3^h vorher injiziertes Toxin 0
0^h „ „ „ ca. 25 %[2])
24^h, 48^h, 72^h nachher injiziert. Toxin 100 %

[1]) Nekrose. [2]) Ausbleiben der Nekrose an der Stelle der gleichzeitig mit der Seruminjektion erfolgten Toxininjektion (L + statt Ln).

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-10-04 22:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

34. Franz Vogler. 3 J. 11 kg. 100 IE pro kg.

	nach			
0h	24h	48h	72h	96h
10	θ	θ	5	0
θ	θ	θ	θ	θ

Resultat: Einwirkung auf
gleichzeitig injiziertes Toxin fast 100 %
24h nachher „ „ 100 %
am 3. Tage nachher injiz. Toxin 100 %
„ 4. „ „ „ „ 100 %
„ 5. „ „ „ „ 100 %

35. Josef Huber. 6 J. 15,4 kg. 100 IE pro kg.

9h	6h	3h	0h	24h	48h
20	20	10	θ	θ	θ
14	12	10			
14	12	P			
P	P				

Resultat: Einwirkung auf
6h vorher injiziertes Toxin θ
3h „ „ „ 28 %
0h „ „ „ } 100 %
24h nachher „ „ } 100 %
48h „ „ „ } 100 %

Raschere Pigmentierung, geringere Rötung und Infiltratbildung.

36. Karoline Trummer. 6 J. 18,5 kg. ca. 100 IE pro kg.

vor			nach		
6h	3h	0h	24h	48h	72h
24	20	10	10	4	14
20	20	10	fast 0	fast 0	fast 0
20 N[1])	19 N	9 n[1])			

Resultat: Einwirkung auf
6h vorher injiziertes Toxin 0
3h „ „ „ 0
0h „ „ „ 50 %
24h nachher „ „ fast 100 %
48h „ „ „ „ 100 %
72h „ „ „ „ 100 %

Antitoxinresorption nach Bestimmung ausgezeichnet. Umwandlung der Ln in L+wirkung. Vor der Seruminjektion untersuchtes Blutserum der Pat. ergibt Fehlen von Antitoxin. 48h nachher paralysiert eine Serumverdünnung 1 : 400 (höher nicht geprüft) gleiche Mengen einer Diphtherietoxinverdünnung 1 : 500. Am 4. Tage geprüft, paralysieren Verdünnungen des Serums 1 : 200 vollkommen, 1 : 300 und 1 : 400 jedoch nicht vollkommen. Am 6. Tag beeinflußt Verdünnung 1 : 300 und 1 : 400 gar nicht mehr die Toxinwirkung, 1 : 200 paralysiert vollkommen.

[1]) N Nekrose intensiv. n Nekrose schwach.

37. Franz Nöbauer. 5 J. 21,7 kg ca. 100 IE pro kg.

vor				nach	
9h	6h	3h	0h	24h	48h
8	8	8	?	fast 0	fast 0
20	20	15	8	θ	
18	14	15	10		
17	14	P	θ		
P	P				

Resultat: Einwirkung auf
3h vorher injiziertes Toxin fast 0
0h „ „ „ 50 %
24h nachher „ „ 100 %
48h „ „ „ 100 %

Rascheres Abklingen der Reaktion an der Stelle der gleichzeitig mit der Seruminjektion erfolgten Toxininjektion. Geringeres Infiltrat und geringere Rötung.

Generated on 2019-10-04 22:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

38. Camillo Ploy. 10 J. 25,5 kg. 100 IE pro kg.

vor			nach
6^h	3^h	0^h	24^h
21	18	25	θ
15	15	15	θ
17	17	15	
pi	pi	15 pi[1])	

Resultat: Einwirkung auf
6^h vorher injiziertes Toxin θ
3^h „ „ „ θ
0^h „ „ „ 10 %[1])
24^h nachher „ „ 100 %

[1]) Zentrum rascher abheilend. Andeutung von Ringbildung, geringeres Infiltrat und Rötung, Pigmentierung weniger intensiv.

39. Hans Böck. 5 J. 15,3 kg. 100 pro kg.

vor		nach
3^h	0^h	24^h
9	11[1])	11[1])
11	11	11

Resultat: Einwirkung auf
3^h vorher injiziertes Toxin }
0^h „ „ „ } 0
24^h nachher „ „ }

[1]) Sprengungsreaktion s. Schick, v. Groër und Kassowitz.

40. Josef Kreisler. 6 J. 18,5 kg. 100 IE pro kg.

vor		nach
3^h	0^h	48^h
15	15	3
15	15[1])	θ
15	15	
pi	p	

Resultat: Einwirkung auf
3^h vorher injiziertes Toxin 0
0^h „ „ „ ca. 50 %
24^h nachher „ „ 100 %

[1]) Ringbildung, Zentrum 7 mm Durchmesser blaß, ausgespart.

41. Karl Mayerl. 9 J. 20,9 kg. 100 IE pro kg.

vor	nach
0^h	24^h
25	θ
20	8
20[1])	8
P	P

Resultat: Einwirkung auf
gleichzeitig injiziertes Toxin 0
24^h nachher „ „ 60 %[2])

[1]) Nekrose. [2]) Ausbleiben der Nekrose (L + statt Ln-wirkung).

42. Käthe Schweifer. 14 Mon. 11 kg. 100 IE pro kg.

vor		nach
3^h	0^h	48^h
10	7	θ
10	7	
10	7	

Resultat: Beeinflussung auf
3^h vorher injiziertes Toxin 0
0^h „ „ „ 33 %
48^h nachher „ „ 100 %

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:06 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

43. Henriette Dobrowsky. 13 Mon. 9,6 kg. 100 IE pro kg.

vor			nach
6h	3h	0h	48h
14	fast 0	0	θ
12	10	θ	
12 p	10 gelblich	θ	

Resultat: Einwirkung auf
6h vorher injiziertes Toxin 0
3h " " " 17%[1])
0h " " " } 100%
48h nachher " " }

[1]) Verzögerter Eintritt der Reaktion, geringe Rötung, geringes Infiltrat, schwache Pigmentierung.

44. Karl Heller. ca. 2 J. 14,3 kg. 100 IE pro kg.

vor			nach
6h	3h	0h	24h
12	12	7	θ
12	12	?	θ
12	12	fast θ	
p	undeutlich	θ	

Resultat: Einwirkung auf
6h vorher injiziertes Toxin 0
3h " " " fast 0[1])
0h " " " " 100%
24h nachher " " 100%

[1]) Geringe Pigmentierung, geringe Infiltratbildung und Rötung.

45. Margarethe Haslinger. 3½ J. 12 kg. 100 AE pro kg.

vor		nach
3h	0h	48h
10	10	θ
10 (20)[1])	10[2])	θ
10	10	θ
p	p	

Resultat: Einwirkung auf
3h vorher injiziertes Toxin 0
0h " " " fast 100%[2])
48h nachher " " 100%

[1]) Nekrose mit Hofbildung. [2]) Schöne Ringbildung, keine Nekrose (Umwandlung der Ln- in L+-wirkung).

46. Rudolf Schröder. 3 J. 13 kg. 100 IE pro kg.

vor		nach
3h	0h	24h
18	5	θ
18	θ	θ

Resultat: Einwirkung auf
3h vorher injiziertes Toxin fast 0
0h " " " " 100%
24h nachher " " " 100%

47. Adolf Bruck. 5 J. 18,6 kg. ca. 100 IE. pro kg.

vor	nach
0h	24h
10	4
10	fast 0

Resultat: Einwirkung auf
gleichzeitig injiziertes Toxin ? ca. 50%
24h nachher " " 100%

Digitized by Google Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v / Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

48. Marie L. 6 J. ca. 20 kg. 100 IE pro kg.

vor			nach
6h	3h	0h	24h
14	14	θ	θ
14	14	θ	
14	14		
p	p		

Resultat: Einwirkung auf
6h vorher injiziertes Toxin 0
3h " " " 0
0h " " " 100%
24h nachher " " 100%

49. Steffi Pellegrino. $2\frac{1}{2}$ J. 14 kg. 100 IE pro kg.

vor	nach
0h	24h
12	θ
12	θ
12[1]	
p	

Resultat: Einwirkung auf
gleichzeitig injiziertes Toxin 0
24h nachher " " 100%

[1]) Nekrose.

50. Gustav Montag. 22 Mon. 12,20 kg. ca. 100 AE pro kg.

vor		nach
3h	0h	48h
14	14	θ
15	15	
15	15	
P	P[1])	

Resultat: Einwirkung auf
3h vorher injiziertes Toxin 0
0h " " " 0[1])
48h nachher " " 100%

[1]) Im Zentrum etwas weißlich.

51. Hildegard Burian. $7\frac{1}{2}$ J. 20 kg. 100 IE pro kg.

θ
fast 0
14[1])

Resultat: Einwirkung auf
gleichzeitig injiziertes Toxin fast 100%

[1]) Ringförmig, blaßrot, der Ring sehr schmal.

52. Auguste Donner. 6 J. ca. 18 kg. 100 IE pro kg.

vor				nach	
9h	6h	3h	0h	24h	48h
12	12	12	12	10	10
11 (20)	10 (17)	12	10	θ	8
11 p	11 pi	11 pi	8 p[1])		

Resultat: Einwirkung auf
9h vorher injiziertes Toxin 0
6h " " " 0
3h " " " 0
0h " " " 27% [1])
24h nachher " " fast 100% [2])
48h " " " 27% [2])

[1]) Blaßgelblich pigmentiert. [2]) Rasch verschwindende Reaktion.

Generated on 2019-10-04 22:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

53. Franz Knotek. $6^1/_2$ J. 18,3 kg. 100 IE pro kg.

θ	nach 24^h
15	0
15	θ
p [1]	

Resultat: Einwirkung auf
gleichzeitig injiziertes Toxin fast 0 [1]
24^h nachher " " 100 %

[1] Zentral etwas weißlich, Andeutung von Ringbildung.

54. Josefine Dobek. 5 J. 15,7 kg. 100 IE pro kg.

3^h	0	48^h
8	8	θ
15	20	θ
15 [1]	15 [1]	
p		

Resultat: Einfluß auf
3^h vorher injiziertes Toxin 0
0^h " " " 0
48^h nachher " " 100 %

[1] Nekrose.

55. Ernst Breitl. 3 J. 18,40 kg. 100 IE pro kg.

vor 6^h	vor 3^h	vor 0^h	nach 24^h
10	12	10	8
15	16	10	8

Resultat: Einfluß auf
6^h vorher injiziertes Toxin 0
3^h " " " 0
0^h " " " 33 %
24^h nachher " " 50 %

56. Marie Perschl. 9 J. 23,1 kg. 100 IE pro kg.

6^h	3^h	0^h	48^h
19	17	16	18
20 [1]	14 [1]	14 [1]	18 [2]
p	p	p	p

Resultat: Einfluß auf
6^h vorher injiziertes Toxin }
3^h " " " } fast 0
0^h " " " }
48^h nachher " " }

[1] Nekrose. [2] Geringere Pigmentierung, keine Nekrose, L + statt Ln wirkung.

57. Heinrich Pravdik. $7^1/_2$ J. 16,9 kg. 100 pro kg.

vor 3^h	vor 0^h	nach 24^h
20	14	6
20	14	6
20	14	
p	p	

Resultat: Einfluß auf
3^h vorher injiziertes Toxin 0 %
0^h " " " 33 %
24^h nachher " " 70 %

58. Helene Christof. $11^1/_2$ J. 28 kg. 100 IE pro kg.

vor 3^h	vor 0^h	nach 24^h
24	19	θ
24	19	θ
24	19	
p	p	

Resultat: Einfluß auf
3^h vorher injiziertes Toxin 0 %
0^h " " " 20 %
24^h nachher " " 100 %

Generated on 2019-10-04 22:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

59. Paula Ziegler. 12 J. 29,1 kg. 100 IE pro kg.

vor		nach
3 h	0 h	24 h
14	13	10
14	13	θ
14	13	θ

Resultat: Einfluß auf
gleichzeitig injiziertes Toxin[1]) ca. 50 %
24 h nachher „ „ 100 %

[1]) Undeutliche Reaktion.

60. Alois Brandl. 10 J. 24,5 kg. 100 IE pro kg.

vor		nach
3 h	0 h	24 h
12	12	θ
12	12	
12	12	

Resultat: Einfluß auf
3 h vorher injiziertes Toxin θ
0 h „ „ „ θ
24 h nachher „ „ 100 %

61. Josefine Wessely. 9 J. 19,8 kg. 100 IE pro kg.

vor	nach
θ h	24 h
15[1])	θ
15	θ

Resultat: Einfluß auf
gleichzeitig injiziertes Toxin 50 %
24 h nachher „ „ 100 %

[1]) Ringbildung.

62. Eva Jellinek. $1^1/_4$ J. 9,5 kg. 100 IE pro kg.

vor	nach
0 h[1])	24 h
12	5
12	0
12[2])	

Resultat: Einfluß auf
gleichzeitig injiziertes Toxin ca. 50 %
24 h nachher „ „ 100 %

[1]) $^1/_2$ h vor der Seruminjektion. [2]) Ringbildung.

63. Paula Jellinek. 4 J. 12,5 kg. 100 IE pro kg.

vor		nach
3 h	0 h	24 h
16	10	10
16	10	10
16	10[1])	fast θ[2])
P	undeutlich[2]), fast 0	

Resultat: Einfluß auf
3 h vorher injiziertes Toxin . . 0 %
gleichzeitig „ „ ca. 50 %
24 h nachher „ „ ca. 75 %

[1]) Ringbildung. [2]) blaßgelbliche Verfärbung.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

64. Michael Hakala. 11 J. 24,3 kg. 100 IE pro kg.

0h	nach 24h
14	θ
14	
14	
P[1]	

Resultat: Einfluß auf
gleichzeitig injiziertes Toxin, sehr gering, fast 0%
24h nachher " " 100%

[1]) Andeutung von Ringbildung.

III. Serumdosis — 250 AE pro kg.

1. Mathilde Kutschera. 3 J. 12,2 kg. 120 IE pro kg.

vor 3h	0h	nach 24h
13	12	θ
12	12	
12	12	

Resultat: Einwirkung auf
3h vorher injiziertes Toxin 0
0h " " " 0
24h nachher " " 100%

2. Ludmilla Weber. 6 J. 16,7 kg. 120 IE pro kg.

vor 6h	3h	0h	nach 24h	48h
14	13	13	5	θ
13	12	14	θ	
12	10	10	θ	

Resultat: Einwirkung auf
6h vorher injiziertes Toxin fast 0
3h " " " 20%
0h " " " 20%
24h nachher " " 100%
48h " " " 100%

3. Ferdinand Gegner. 7 J. 20,4 kg. 125 IE pro kg.

vor 9h	6h	3h	0h	nach 24h	48h
40	30	24	24	12	5
42	32	24	22	10[2])	
42 N[1])	32 N	24 N	22 N		

Resultat: Einwirkung auf
9h vorher injiziertes Toxin 0
6h " " " 24%
3h " " " 43%
0h " " " 47%
24h nachher " " 76%
48h " " " fast 100%

[1]) Nekrose. [2]) Hier zeigt sich eine geringe Beeinflussung auf 6h vor der Seruminjektion injiziertes Toxin, wenn auch in geringem Ausmaße. Erst 24h nach der Injektion ist die Konzentration des Antitoxins im Gewebe genügend, um die nekrotisierende Wirkung (Ln) in einfach entzündliche (L+) umzuwandeln. 48h nach der Injektion ist die Toxinwirkung fast völlig paralysiert.

4. Leopold Dunkel. 9 J. 23,9 kg. 125 AE pro kg.

8h	nach 24h	48h
5	10	25
20	8	
20	P	
P		

Resultat: Einwirkung auf Toxin
8h nach der Seruminjektion injiziert 0
24h " " " " 60%
48h " " " " ?

Generated on 2019-10-04 22:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

5. Leopoldine Schrott. $5^1/_4$ J. 15,5 kg. 129 IE pro kg.

vor				nach
9ʰ	6ʰ	3ʰ	0ʰ	24ʰ
12	9	4	θ	θ
12	9	θ	θ	θ
12	9	θ		
P	p			

Resultat: Einwirkung auf

9ʰ vorher injiziertes Toxin				θ
9ʰ	„	„	„	25 %
3ʰ	„	„	„	100 %
0ʰ	„	„	„	100 %
24ʰ nachher		„	„	100 %

Einfluß des Serums erstreckt sich spurweise auf 6ʰ vor der Injektion, 3ʰ vorher injiziertes Toxin wird vollkommen paralysiert.

6. Karl Schöpf. 7 Mon. 7,6 kg. 130 IE pro kg.

vor		nach
3ʰ	0ʰ	24ʰ
15	15	θ
15	15	
15	15	

Resultat: Einwirkung auf

3ʰ vorher injiziertes Toxin			θ
0ʰ „	„	„	θ
24ʰ nachher	„	„	100 %

7. Hermann Eduard. 12 J. 28,4 kg. 140 IE pro kg.

vor			nach				
6ʰ	3ʰ	0ʰ	24ʰ	48ʰ	72ʰ	5. Tag	6. Tag
14	15	12	6	7	11	20	14
21	18	12	θ	θ	11	10	12
21	19	15	θ		10	10	
25 N	20 N[1])	15 n[2])			undeutlich		

Resultat: Einwirkung auf

6ʰ vorher injiziertes Toxin					θ
3ʰ	„	„	„	fast	0
0ʰ	„	„	„	ca.	45 %
24ʰ nachher		„	„	fast	100
48ʰ	„	„	„	„	100

vom 4. Tag ab rasch abklingende kleinere und schwächer entzündliche Reaktionen ohne Nekrosenbildung, geringe Pigmentierung L + -Wirkung statt Ln-Wirkung.

Schon bei der gleichzeitig mit der Seruminjektion erfolgenden Toxininjektion macht sich dieser Einfluß geltend.

Antitoxinbestimmung im Blutserum ergibt ausgezeichnete Resorption des Serums. Vor der Seruminjektion fehlt Antitoxin im Serum des Patienten (Verdünnung 1 : 5). 24ʰ und 48ʰ nach der Seruminjektion paralysiert Serumverdünnung 1 : 200 gleiche Mengen der Diphtherietoxinverdünnung 1 : 500, Serumverdünnung 1 : 300 und 1 : 400 nicht mehr.

[1]) Starke Nekrose. [2]) Leichte Nekrose.

8. Leopold Mistelsky. 3 J. 14,0 kg. 140 AE pro kg.

vor			
9ʰ	6ʰ	3ʰ	0ʰ
14	14	10	8
12	12	6	θ
12	15	10	θ
15	12	10	

Resultat: Einfluß auf

9ʰ vorher injiziertes Toxin					0
6ʰ	„	„	„	fast	0
3ʰ	„	„	„		33 %[1])
0ʰ	„	„	„	fast	100

[1]) Geringere Intensität der entzündlichen Symptome, soweit vor allem der infiltrative Charakter und die Hyperämie in Betracht kommen.

Generated on 2019-10-04 22:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

9. Anna Rotbauer. $4^1/_2$ J. 10 kg. 150 IE pro kg.

vor				nach
9^h	6^h	3^h	0^h	24^h
15	12	19	θ	θ
15	12	7		
15				

Resultat: Einfluß auf

9^h vorher	injiziertes	Toxin		θ
6^h	"	"	"	20%[1])
3^h	"	"	"	53%[2])
0^h	"	"	"	100%
24^h nachher		"	"	100%

[1]) Geringere Intensität der entzündlichen Symptome. [2]) Hier überdies rasche Verkleinerung.

*10. Emilie Wildermann. 10 J. 19,9 kg. 150 IE pro kg.

vor		nach	
0^h	24^h	48^h	72^h
18	θ	θ	θ
15			
15			
P			

Resultat: Einfluß auf

gleichzeitig	injiziertes	Toxin	fast	0
24^h nachher	"	"		100%
48^h	"	"	"	100%
72^h	"	"	"	100%

11. Hugo Leter. 8 J. 19,20 kg. ca. 150 IE pro kg.

		nach		
0	24^h	48^h	5.	8. Tag
12	10	8	θ	12
12	10	6	θ	θ
θ	θ	θ		

Resultat: Einwirkung auf

0^h vorher	injiziert.	Toxin	fast	100%
24^h nachher	"	"	"	100%
3. Tag "	"	"		100%
5. " "	"	"		100%
8. " "	"	"	"	100%

Rasch abklingende Reaktionen, fast völlig unterdrückte Toxinwirkung. Am 5. Tag nach der Seruminjektion absolut negative Reaktion.

12. Marie Auer. 5 J. 13,2 kg. 100 IE pro kg.

vor			nach			
6^h	3^h	0	24^h	48^h	4.	5. Tag
15	10	5	θ	θ	θ	θ
15	10	θ				
15	P	θ				
P						

Resultat: Einfluß auf

6^h vorher	injiziertes	Toxin		0%
3^h	"	"	"	33%
0^h	"	"	"	100%

am 2.—5. Tag nachher injiziertes Toxin 100%

3^h vorher injiziertes Toxin ruft geringere entzündliche Erscheinungen hervor, welche früher Pigmentierung zeigen. Ausgezeichnete Resorption des Serums. Vor der Seruminjektion untersucht, ergibt sich Fehlen von Antitoxin. 48^h nach der Seruminjektion paralysiert eine Serumverdünnung 1 : 400 gleiche Mengen einer Ditoxinverdünnung 1 : 500 (höhere Serumverdünnung nicht geprüft).

13. Karl Hartner. 3 J. 11,5 kg. 170 AE pro kg.

vor			nach			
6^h	3^h	0	24^h	48^h	4.	5. Tag
8	6	5	fast θ	θ	9	θ
20	15	10	θ	θ	θ	
15	15	10	θ			
12	12	10				
P	P	P				

Resultat: Einfluß auf

6^h vorher	injiziert.	Toxin		0
3^h	"	"	"	fast 0
0^h	"	"	"	30%
24^h nachher		"	"	100%
48^h	"	"	"	100%

am 4. u. 5. Tage nachher injiziertes Toxin 100%

Digitized by Google Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

14. Johann Eichinger. 13 J. 42,1 kg. 190 IE pro kg.

vor			nach		
6h	3h	0	24h	48h	72h
13	8	?	6	6	18
24	20	10	10	8	?
24	15	16	6		
22	13	13			

Resultat: Einfluß auf

6h vorher	injiziertes	Toxin		0
3h „	„	„		45%
0h „	„	„		45%
24h nachher	„	„		72%
48h „	„	„		63%
72h „	„	„		?

15. Johann Bauer. 5 J. 17 kg. 200 AE pro kg.

vor			nach
6h	3h	0	24h
15	16	11	θ
15	13	11	θ
15	14	θ	
P	P		

Resultat: Einfluß auf

6h vorher	injiziertes	Toxin	0
3h „	„	„	0
0h „	„	„	fast 100%
24h nachher	„	„	100%

16. Johanna Schneider. 11 J. 25,8 kg. 200 AE pro kg.

vor			nach	
3h	0	24h	48h	72h
13	θ	θ	5	θ
11	θ	θ	θ	
11				

Resultat: Einfluß auf

3h vorher	injiziertes	Toxin	fast 0
0h „	„	„	100%
24h nachher	„	„	100%
48h „	„	„	100%
72h „	„	„	100%

17. Johann Wosika. 3 J. 13 kg. 200 AE pro kg.

vor				nach	
9h	6h	3	0	24h	48h
10	8	6	4	4	θ
15	15	16	6	θ	
15	15	15[1]	fast θ[2]		

Resultat: Einfluß auf

9h vorher	injiziert.	Toxin	θ
6h „	„	„	0
3h „	„	„	fast 0
0h nachher	„	„	fast 100%
24h „	„	„	„ 100%
48h „	„	„	100%

[1]) Raschere Rückbildung. Geringe und rasch abklingende Reaktion auf gleichzeitig und 24h später injiziertes Toxin. Restlose Unterdrückung der Reaktion auf 48h nach der Seruminjektion appliziertes Toxin. [2]) Deutliche Ringbildung.

18. Rudolf Cihlař. 5 J. 15 kg. 200 AE pro kg.

vor			nach		
6h	3h	0	24h	48h	6. Tag
12[1]) N(25)	12 N(25)	15 N(20)	14 (20)	4	14
12	12	15	9	θ	
P15	15	15	9		
15p	15p	15p	9 blaßgelblich		

Resultat: Einfluß auf

6h vorher	injiz.	Toxin	θ
3h „	„	„	θ
0h „	„	„	θ
24h nachher „		„	40%
48h „	„	„	100%

[1]) Blasenbildung mit Hof 25 mm. 24h nach der Seruminjektion injiziertes Toxin zeigt nur L +-Wirkung statt Ln-Wirkung. Die Reaktion ist in allen Qualitäten der Entzündung abgeschwächt. Erst 48h nach der Seruminjektion Ausbleiben der Toxinwirkung.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

19. Anton Holeschinsky. $2^1/_2$ J. 10,7 kg. 200 AE pro kg.

vor			nach	
6^h	3^h	0	24^h	48^h
6	6	6	θ	θ
14	14	10	θ	θ
18	18	10		
16P	16P	10		

Resultat: Einfluß auf

6^h	vorher	injiziertes	Toxin	0
3^h	"	"	"	0
0^h	"	"	"	37%
24^h	nachher	"	"	100%
48^h	"	"	"	100%

20. Anton Pehau. 2 J. 9,70 kg. 200 IE pro kg.

	nach			
0	24^h	48^h	72^h	96^h
9	θ	θ	θ	θ
9				
θ				

Resultat: Einfluß auf
gleichzeitig injiziertes Toxin fast 100%

24^h	nachher	injiziertes	Toxin	100%
48^h	"	"	"	
72^h	"	"	"	
96^h	"	"	"	

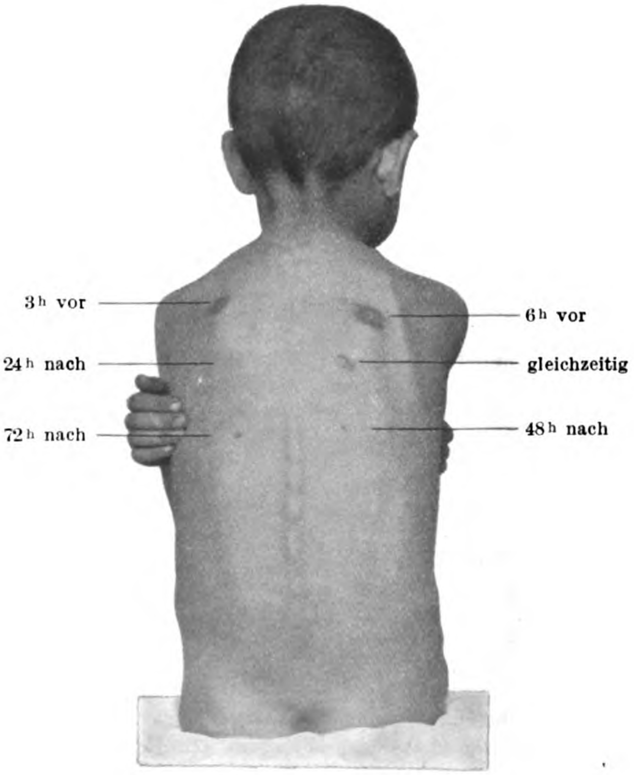


Fig. 2. Zu Nr. 21. Karl Krenn.

Generated on 2019-10-04 22:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

21. Karl Krenn. 6½ J. 17 kg. 200 AE pro kg.

vor			nach		
6h	3h	0h	24h	48h	72h
40	28	20	θ	θ	θ
35	21	17			
25	20	14			
25 P[1])	15 p[2])	undeutl.			

Resultat: Einfluß auf
6h vorher injiziertes Toxin θ
3h " " " 20%
0h " " " ca. 50%
24h nachher " " } 100%
48h " " " }
72h " " " }
S. Fig. 2.

[1]) stark pigmentiert. [2]) schwach pigmentiert.

22. Johann Zeckel. 8 J. 19,5 kg. 200 IE pro kg.

vor			nach			
6h	3h	0h	24h	48h	72h	96h
10	10	10	5	5	9	10
11	11	11	5	5	5	5
11	11	11	5	5	5	
P	P	P				

Resultat: Einfluß auf
6h vorher injiziertes Toxin } fast 0
3h " " " }
0h " " " }
24h nachher " " } ca. 60%
48h " " " }
72h " " " }
96h " " " }

23. Therese Becker. 20 Mon. 7,80 kg. 200 IE pro kg.

vor			nach
6h	3h	0h	24h
12	13	θ	θ
20	10		
20	P		
P	P		

Resultat: Einfluß auf
6h vorher injiziertes Toxin 0
3h " " " 50%
0h " " " 100%
24h nachher " " 100%

24. Karl Herzog. 4½ J. 15 kg. 200 IE pro kg.

vor		nach				
12h	0h	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag	6. Tag
26	14	8	θ	7	5	10
20	15	θ		5	5	
20	P	θ		p[1])		
20	P					
P						

Resultat: Einfluß auf
12h vorher injiz. Toxin . . 0
0h " " " ca. 50%
am 2. Tag nachher " " fast 100%
" 3. " " " " 100%
" 4. " " " " 75%
" 5. " " " " 75%
" 6. " " " " 25%

[1]) Geringere Intensität sämtlicher Entzündungsqualitäten, frühere Pigmentierung. Maximum der Serumwirkung am 3. Tag p. i.

25. Johanna Humphreys. 7 J. 21 kg. 200 AE pro kg.

vor			nach				
6h	3h	0h	24h	48h	5. Tag	7. Tag	19. Tag
12	9	15	20	0	0	0	5
14	10	12	21	0	0	0	θ
15	11	10	15				
17	undeutl.	undeutl.	15				
P	p	θ					

Resultat: Einfluß auf
6h vorher injiz. Toxin 0
3h " " " ca. 33%
0h " " " ca. 40%
24h nachher " " ca. 20%
48h " " " 100%
am 5. Tag " " " } 100%
" 7. " " " " }
" 19. " " " " }

Maximum der Serumwirkung erst 48 h nach der Seruminjektion. Antitoxinbestimmung am Meerschweinchen ergibt im Serum schon 24 h p. i. hohe Antitoxinwerte:

Vor der Injektion Serumverdünnung	Toxinverdünnung		24 h nach der Injektion
1 : 5 +	1:500	alles +.	θ
1 : 10			
1 : 25			
1 : 50			
1 : 100			

Die nötige Konzentration im Gewebe ist wahrscheinlich erst später erreicht worden.

26. Leopoldine Jekl. 3 J. 14,2 kg. 210 IE pro kg.

nach 1 h	24 h	48 h	5. Tag
θ	θ	10	θ
		10	
		θ	

Resultat: Einfluß auf

1 h	nachher injiziertes	Toxin		100 %
24 h	„	„	„	100 %
48 h	„	„	„ fast	100 %
am 5. Tag	„	„	„	100 %

27. Stefanie Baumgartner. 6 J. 18,3 kg. 220 IE pro kg.

vor 6 h	3 h	0 h	nach 24 h	48 h	72 h
10	8	θ	θ	θ	θ
10	8				
12	8				
12	P				
P	P				

Resultat: Einfluß auf

6 h	vorher injiziertes	Toxin		fast 0
3 h	„	„	„	33 %
0 h	„	„	„	100 %
24 h	nachher	„	„	100 %
48 h	„	„	„	
72 h	„	„	„	

28. Johann Kehring. 2 J. 13 kg. 220 IE pro kg.

vor 12 h	9 h	6 h	3 h	0 h	nach 24 h	48 h	72 h
14	15	22	10	9	θ	θ	θ
19	17	19	8	θ	θ	θ	θ
12	14	12	8				
12	12	12	P				
P	P	P					

Resultat: Einfluß auf

12 h	vorher injiziertes	Toxin		0
9 h	„	„	„	0
6 h	„	„	„	fast 0
3 h	„	„	„	33 %
0 h	„	„	„	fast 100 %
24 h	nachher	„	„	100 %
48 h	„	„	„	
72 h	„	„	„	

Etwas geringere Entzündungserscheinungen an der Injektionstelle 6 h vor der Seruminjektion, deutlich geringere an der Injektionstelle 3 h „ „ „ .

29. Karl Joli. 3 J. 13 kg. 230 IE pro kg.

vor 6 h	3 h	0 h	nach 24 h	48 h
8	9	θ	θ	θ
8	8	θ		
P	P			

Resultat: Einfluß auf

6 h	vorher injiziertes	Toxin		fast 0
3 h	„	„	„	fast θ
0 h	„	„	„	100 %
24 h	nachher	„	„	100 %
48 h	„	„	„	

30. Anna Babka. 3½ J. 13 kg. 230 AE pro **kg.**

vor			nach				
6^h	3^h	0^h	24^h	48^h	4.Tag	6.Tag	7.Tag
18	10	6	?	10	12	θ	θ
10	8	5	10	undeutl.	4	θ	
12	10	5	p undeutl.		θ		
P	p						

Resultat: Einfluß auf				
6^h vorher	injiz.	Toxin		θ
3^h "	"	"		fast 0
0^h "	"	"		58%
24^h nachher	"	"	}	fast 100%
48^h "	"	"	}	
am 4.Tag "	"	"	}	
" 6. " "	"	"	}	100%
" 7. " "	"	"	}	

Abnahme sämtlicher Entzündungsqualitäten, raschere Pigmentierung. Vollständige Unterdrückung erst am 6. Tage. Antitoxinbestimmung im Serum ergibt gute Resorption. Konzentration des Antitoxins im Gewebe schlechter als im Serum.

Auswertung am Meerschweinchen.

1 ccm Serumverdünnung	1 ccm Toxinverdünnung	Resultat vor der Seruminjektion	nach der Seruminjektion 2.Tag	4.Tag	5.Tag
1 : 5	+ 1 : 500	alles +			
1 : 10	+ 1 : 500	alles +			
1 : 25	+ 1 : 500	alles +	θ	alles θ	θ
1 : 50	+ 1 : 500	alles +	θ	alles θ	θ
1 : 100	+ 1 : 500	alles +	θ	alles θ	θ
1 : 150			θ	alles θ	θ
1 : 200			θ	alles θ	θ
1 : 300			+	alles θ	θ
1 : 400			+	alles θ	+

31. Josef Baumgartner. 12 J. 34,2 kg. 230 IE pro kg.

vor			nach				
6^h	3^h	0^h	24^h	48^h	4.	5.	7. Tag
20	20	14	14	20	20	14	8
25	20	15	20	19	10	14	
20	18	15 n	15	p undeutl.	p	p	
NP	NP	NP	P	p undeutl.	p	p	

Resultat: Einfluß auf			
6^h vorher	injiz.	Toxin	θ
3^h "	"	"	θ
0^h "	"	"	20%
24^h nachher	"	"	ca. 25%
48^h "	"	"	" 25%
4. Tag "	"	"	fast 50%
5. " "	"	"	" 30%
7. " "	"	"	?

Ungünstiger Heilerfolg. Die gleichzeitige Toxininjektion führt zu etwas geringerer Reaktion. Deutlichere Abschwächung (Ausbleiben der Nekrose, L+-statt Ln-Wirkung) findet sich 24^h nach der Seruminjektion. Diese Abschwächung ist an den nächstfolgenden Reaktionen noch deutlicher.

32. Martin Berger. 12 Mon. 8,5 kg. 235 AE pro kg.

	nach		
0^h	24^h	48^h	72^h
8	θ	θ	θ
8			
θ			

Resultat: Einfluß auf
gleichzeitig injiziertes Toxin fast 100%
2., 3. u. 4. Tag nach der Seruminjektion 100%

33. Josef Dangl. 3 J. 12,5 kg. 240 AE pro kg.

vor			nach		
6h	3h	0h	24h	48h	72h
19	18	11	θ	θ	θ
19	18	11			
19	18	11			
P	P				

Resultat: Einfluß auf
6h vorher injiziertes Toxin θ
3h " " " fast 0
0h " " " 42 %
24h, 48h, 72h nachher " " 100 %

34. Hilda Baumgarten. 4 J. 19,40 kg. 250 AE pro kg.

vor				nach				
9h	6h	3h	0h	24h	48h	4.	5.	6. Tag
15	12	8	6	θ	θ	5	θ	θ
22	14	8	10			θ		
22	14	14	12					
24								
22	14	12	12					
		11						
PN	PN	P[1])	θ					

Resultat: Einfluß auf
9h vorher injiziertes Toxin
6h " " " 36 %
3h " " " ca. 50 %
0h " " " " 50 %
am 2., 3., 4., 5. und 6. Tage nachher injiziertes Toxin 100 %

[1]) Keine Nekrose (L + statt L n), Abnahme aller Entzündungsqualitäten, Abheilen der Reaktion nach gleichzeitig injiziertem Toxin ohne Pigmentierung.

IV. Serumdosis — 500 AE pro kg.

1. Johann Hirsch. 2½ J. 11,6 kg. 266 AE pro kg.

vor					nach			
12h	9h	6h	3h	0h	24h	3.	4.	5. Tag
26	12	15	5	8	θ	θ	θ	θ
24	15	10	6	8				
20	15	10	p undeutl.	θ				
18	15	10	p	θ				
P	P	p						

Resultat: Einfluß auf
12h vorher injiziertes Toxin θ.
9h vorher injiziertes Toxin fast 0.
6h vorher injiziertes Toxin fast 50 %.
3h vorher injiziertes Toxin 75 %.
0h vorher injiziertes Toxin fast 100 %.
24h, 3., 4. und 5. Tag nachher injiziertes Toxin 100 %.

Geringe Rückwirkung auf 6h vorher injiziertes Toxin, deutlichere auf 3h vorher injiziertes Toxin, raschere Pigmentierung.

2. Elfriede Gärtner. 6½ J. 11,30 kg. 270 IE pro kg.

	nach				
0h	24h	48h	4.	5.	6. Tag
18	8	10	12	20	10
10	8	10	10	12	
12	8	10	10		
12	10				

Resultat: Einfluß auf
gleichzeitig injiziertes Toxin 0
24h nachher " " 33 %
48h, 4., 5. und 6. Tag nachher injiziertes Toxin θ. Allergie?

3. Rudolf Wolf. 15 Mon. ? kg. 290 AE pro kg.

vor									nach
24h	21h	18h	15h	12h	9h	6h	3h	0h	24h
13	10	10	10	9	8	6	θ	θ	10
11	10	10	10	9	8	7	θ	θ	undeutl.
11	10	10	10	9	8	7			
11	10	10	10	9	P	P			
P	P	P	P	P					

Resultat: Einfluß auf 24h, 21h, 18h, 15h und 12h vorher injiziertes Toxin θ. 9h und 6h vorher injiziertes Toxin fast 0[1]). 3h und 0h vorher injiziertes Toxin 100%. 24h nachher injiziertes Toxin fast 100%.

[1]) Geringere Intensität der Rötung und des Infiltrates, frühere Pigmentierung. Unterdrückung der Toxinreaktion auf 3h vorher.

4. Alois Sturm. $9^1/_2$ J. 22 kg. 300 IE pro kg.

vor		nach			
3h	0h	24h	48h	4.	5. Tag
15	5	θ	θ	10	10
15	fast 0			fast θ	
15	θ				
15					
P					

Resultat: Einfluß auf

3h vorher	injiziertes	Toxin	fast 0	
0h „	„	„	„	100%
24h nachher	„	„		100%
48h „	„	„		100%
4. Tag „	„	„	fast	100%
5. „ „	„	„		?

5. Karoline Baumgartner. 7 J. 19,90 kg. 300 IE pro kg.

vor			nach	
6h	3h	0h	24h	48h
5	10	3	5	θ
15	10	θ	θ	
15	10	θ	θ	
15	P			
P				

Resultat: Einfluß auf

6h vorher	injiziertes	Toxin	fast 0	
3h „	„	„	33%[1])	
0h „	„	„	100%	
24h nachher	„	„	100%	
48h „	„	„	100%	

[1]) Raschere Pigmentierung.

6. Elsa Steinschneider. 8 J. 19,30 kg. 300 IE pro kg.

vor		nach								
3h	0h	24h	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10. Tag
13	10	7	15	5	10	10	15	θ	θ	10
15	10	fast θ	fast θ	5	10	10	15			fast θ
15	9	θ	θ	0	10	θ	θ			θ
15	fast θ				θ					
PN										

Resultat: Einfluß auf 3h vorher injiziertes Toxin fast θ. 0h vorher injiziertes Toxin ca. 50%. 24h nachher injiziertes Toxin fast 100%. 3., 4., 5., 6. und 7. Tag nachher injiziertes Toxin (100%) fast unterdrückt. 8. und 9. Tag nachher injiziertes Toxin 100%. 10. Tag nachher injiziertes Toxin fast 100%.

Wegfall der nekrotisierenden Wirkung bei der Reaktion auf das gleichzeitig injizierte Toxin (L + statt L n).

Antitoxinbestimmung ergibt sehr gute Resorption:

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Vor der Injektion:				Nach der Injektion:	24h	48h	6.	11. Tag	
Serum-verdünnung	1 : 5	+ gleiche	alles +	1 : 25	θ	θ	θ	θ	θ
	1 : 10	Mengen		1 : 50	θ	θ	θ	θ	θ
	1 : 25	Toxinver-		1 : 100	θ	θ	θ	θ	θ
	1 : 50	dünnung		1 : 150	θ	θ	θ	θ	+
	1 : 100	1 : 500		1 : 200	θ	θ	θ	+	+
				1 : 300	+	+	θ	+	+

Bei der Antitoxinbestimmung ergibt sich am 6. Tage ein höherer Gehalt als nach 48h. Vielleicht hängt es damit zusammen, daß die Toxinreaktionen erst am 8. und 9. Tag p. i. negativ ausfallen. Überdies ist wieder das Konzentrationsgefälle vom zirkulierenden Blut zu den Geweben zu berücksichtigen.

7. Paula Hübner. 13 Mon. 8,5 kg. 300 IE pro kg.

vor				nach	
9h	6h	3h	θh	48h	72h
13	11	8	θ	θ	θ
13	11	8			
13	11	undeutl.			
P	P				
etwas blässer					

Resultat: Einfluß auf

9h	vorher	injiziertes	Toxin	0
6h	"	"	"	0
3h	"	"	"	46%
0h	"	"	"	100%
48h	nachher	"	"	100%
72h	"	"	"	100%

8. Johann Schiessl. 2 J. 7,8 kg. 300 AE pro kg.

vor				nach	
9h	6h	3h	0h	24h	48h
10	10	10	θ	θ	θ
10	10	10			
10	10	10			
p	p	undeutl.			

Resultat: Einfluß auf

9h	vorher	injiziertes	Toxin	θ
6h	"	"	"	θ
3h	"	"	"	fast 0
0h	"	"	"	100%
24h	nachher	"	"	100%
48h	"	"	"	100%

9. Ferdinand Selibko. 2 J. 12,5 kg. 320 IE pro kg.

		nach		
3h	24h	48h	72h	96h
10	10	14	10	15
10	10	14	10	
10	10	14	10	
P	P	P	P	

Resultat: Einfluß auf

3h, 24h, 48h, 72h, 96h nach der Seruminjektion injiziertes Toxin θ, Allergie?

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

10. Franz Rosner. 8 J. 24,2 kg. 330 IE pro kg.

vor					nach				
12^h	8^h	5^h	3^h	0^h	24^h	48^h	72^h	5.	6. Tag
17	10	10	10	3	θ	θ	10	15	9
20	15	15	13	8			0	θ	
20	22	18	15	16					
16	15	16	13	15					
15	12	15	12	P					
P	P	P	P						

Resultat: Einfluß auf
12^h, 8^h u. 5^h vorher injiziertes Toxin θ.
3^h vorh. injiz. Toxin fast 0.
0^h „ „ „ 50 %[1])
24^h, 48^h u. 72^h nachher injiziertes Toxin 100 %.
5. u. 6. Tag nachher injiziertes Toxin fast 100 %.

[1]) Abnahme der entzündlichen Erscheinungen, geringe Rötung und geringes Infiltrat.

Antitoxinbestimmung im Blutserum ergibt ausgezeichnete Resorption, vor der Injektion kein Antitoxin (1 : 5 Serum negativ). 24^h, 48^h, 72^h und 96^h nach der Injektion paralysiert Serum in der Verdünnung 1 : 400 gleiche Mengen von Toxinverdünnung 1 : 500.

11. Gertrude Gelbknopf. 3 J. 11,8 kg. 340 IE pro kg.

	nach			
0	24^h	48	72	96
θ	θ	θ	8	5
			θ	θ

Resultat: Einfluß auf
gleichzeitig injiziertes Toxin 100 %
24^h nachher „ „ 100 %
48^h „ „ „ 100 %
72^h „ „ „ fast 100 %
96^h „ „ „ „ 100 %

12. Bertha Erbschwendner. 5 J. 11,5 kg. 350 IE pro kg.

vor			nach			
6^h	3^h	0	24^h	48^h	72^h	96^h
10	10	θ	5	θ	θ	θ
20	15		θ			
15	12					
P	P					

Resultat: Einfluß auf
6^h vorher injiziert. Toxin 0
3^h „ „ „ fast 0
0^h „ „ „ 100 %
24^h nachher „ „ 100 %
48^h „ „ „ 100 %
72^h „ „ „ 100 %
96^h „ „ „ 100 %

13. Josef Schäfer. 18 Mon. 11,0 kg. 360 IE pro kg.

vor			nach		
6^h	3^h	0	24^h	48^h	72^h
11	11	5	θ	θ	6
11	11	θ			
12	10				
12	10				

Resultat: Einfluß auf
6^h vorher injiziert. Toxin 0
3^h „ „ „ fast 0
0^h „ „ „ fast 100 %
24^h nachher „ „ 100 %
48^h „ „ „ 100 %
72^h „ „ „ 100 %

Generated on 2019-10-04 22:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

14. Karoline Katzer. 2 J. 11 kg. 360 IE pro kg.

vor 3^h	vor 0	nach 24^h	nach 48^h	nach 72^h	nach 96^h
15	12	θ	θ	θ	θ
15	12				
15	10				
P	P				

Resultat: Einfluß auf
3^h vorher injiziertes Toxin fast 0
0^h „ „ „ 33 %[1])
24^h nachher „ „ 100 %
48^h „ „ „ 100 %
72^h „ „ „ 100 %
96^h „ „ „ 100 %

[1]) Geringeres Infiltrat und schwächere Rötung, geringere Pigmentierung.

15. Karl Freudenberger. 13 J. 32,1 kg. 373 IE pro kg. Intravenös!

vor 12^h	vor 9^h	vor 6^h	vor 3^h	0	nach 24^h	nach 48^h	nach 72^h	nach 96^h	nach 6. Tag
17	13	15	9	9	8	5	14	8	20
17	12	16	5	9	5	5	12	16	15
15	10	13	10	P	θ	5	p	n	
15N	10N	13N	P[1])	P		p			

Resultat: Einfluß auf
12^h vorh. injiz. Toxin 0
9^h „ „ „ 0
6^h „ „ „ 0
3^h u. 0 vorher injiziertes Toxin 33 %.
24^h nachher injiziertes Toxin 66 %.
3. Tag nachher injiziertes Toxin 33 %.
4. Tg. nachh. injiz. Toxin θ. Reakt. zurückgekehrt.
6. Tag nachher injiziertes Toxin θ.

[1]) Zögernde Entwicklung, Herabsetzung aller Entzündungsqualitäten an Intensität, Ausbleiben der Nekrose (statt Ln — L +), geringere und früher eintretende Pigmentierung.

Schon am 4. Tag wieder Nekrosenbildung geringere Intensität.

16. Ludmilla Berta. 6 J. 15,8 kg. 380 IE pro kg.

vor 6^h	vor 3^h	0^h	nach 24^h	nach 48^h	nach 4.	nach 5.	nach 6.	nach 8. Tag
5	11	5	θ	θ	θ	θ	θ	θ
10	12	5	θ					
10	12	θ						
10P	Pi	0						

Resultat: Einfluß auf
6^h vorher injiz. Toxin 0.
3^h vorher injiziert. Toxin fast θ[1]).
0^h vorher injiziert. Toxin fast 100 %.
24^h, 48^h, am 4., 5., 6., 8. Tage nachher injiziertes Toxin 100 %.

[1]) Geringere Intensität des Infiltrates und der Rötung. Antitoxinbestimmung im Blute ergibt gute Resorption. Vor der Seruminjektion ist kein Antitoxin nachweisbar (Serumverdünnung 1 : 5). 24^h nach derselben bis inkl. Verdünnung 1 : 200. Verdünnung 1 : 300 +. Am 6. Tage ist der Antitoxingehalt noch immer hoch. Serumverdünnung 1 : 400 paralysiert noch gleiche Mengen Diphtherietoxinverdünnung 1 : 500. Am 10. Tage paralysiert noch die Serumverdünnung 1 : 200 die erwähnte Diphtherietoxinverdünnung. Serumverdünnung 1 : 300 paralysiert nicht mehr.

17. Fanny Swoboda. 9 J. 21,1 kg. 380 IE pro kg.

0	nach 24^h	48^h	4.	5. Tag
θ	θ	12	10	12
		8	8	10
		8	8	

Resultat: Einfluß auf
gleichzeitig injiziertes Toxin 100 %
24^h nachher „ „ 100 %

Der Einfluß auf die nächstfolgenden Reaktionen nicht festzustellen. Doch zeigen sie durch ihren beschleunigten Ablauf und geringe Intensität der Reaktion den Einfluß des Heilserums.

18. Ferdinand Baumgartner. 8 J. 25,4 kg. 400 IE pro kg.

vor			nach	
6h	3h	0h	24h	48h
15	θ	θ	θ	6
12	10		5	6
12	8		θ	
P	8			

Resultat: Einfluß auf
- 6h vorher injiziertes Toxin θ
- 3h " " " ca. 33%
- 0h " " " 100%
- 24h nachher " " fast 100%
- 48h " " " 50%

19. Josef Prinz. 3 J. 15,1 kg. 400 IE pro kg.

vor		nach						
3h	0	24h	48h	4.	5.	6.	7.	8. Tag
10	0	θ	5	0	5	4	10	9
10	0		θ	0	θ	θ	θ	0
10	0							

Resultat: Einfluß auf
- 3h vorh. injiz. Toxin θ
- 0h " " " 100%
- 2. Tag nachher injiziertes Toxin 100%
- 3. Tag nachher injiziertes Toxin fast 100%
- 4. Tag nachher injiziertes Toxin 100%
- 5., 6., 7., 8. Tag nachher injiziertes Toxin fast 100%

Rasch abklingende Reaktionen, nach 24h wieder verschwindend. Antitoxinbestimmung im Blutserum ergibt hohe Werte: Vor der Seruminjektion in der Verdünnung des Serums 1 : 5 kein Antitoxin nachweislich. 24h nach der Seruminjektion paralysiert die Serumverdünnung 1 : 300 noch gleiche Mengen einer Diphtherietoxinverdünnung 1 : 500, am 4. Tage in einer Verdünnung des Serums 1 : 400. Höhere Verdünnungen wurden nicht geprüft.

20. Čabelk Hermine. 6 J. 17,10 kg. 400 IE pro kg.

vor		nach								
3h	0	24h	48h	4.	5.	6.	7.	8.	10.	14. Tag
10	10	θ	θ	8	15	13	5	17	5	7
18	θ			4	10	18	5	15	θ	
15				θ	θ	θ	0	θ		
17										
15N[1])										

Resultat: Einfluß auf
- 3h vorh. injiz. Toxin θ
- gleichzeitig injiz. Toxin fast 100%
- 2., 3. Tag nachher injiz. Toxin 100%
- 4., 5., 6. Tag nachher fast 100%[2])

Antitoxinbestimmung im Blutserum: Vor der Injektion kein Antitoxin nachweisbar. 24h nach der Seruminjektion paralysiert noch die Serumverdünnung 1 : 200 gleiche Mengen einer Diphtherietoxinverdünnung 1 : 500 (1 : 300 Serumverdünnung +); 48h nach der Seruminjektion paralysiert auch Serumverdünnung 1 : 300 noch (höher nicht geprüft, am 4. Tage gleicher Befund). Am 12. Tage paralysiert letzterwähnte Verdünnung nicht mehr, dagegen noch 1 : 200 (geprüft bis 1 : 400). Am 16. Tage steht die Grenze bei 1 : 150 (diese Verdünnung paralysiert noch 1 : 200, 1 : 300, 1 : 400 negativ).

[1]) Nekrose. [2]) Rasch abklingende Reaktionen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

21. Karl Baumgartner. 1½ J. 10,5 kg. 400 IE pro kg.

vor				nach			
9^h	6^h	3^h	0^h	24^h	48^h	4. Tag	5. Tag
15	12	9	0	θ	θ	θ	θ
15	12	12	8				
12	12	12	θ				
12	12	P					
P	P						

Resultat: Einfluß auf
9^h vorher injiziertes Toxin θ.
6^h vorher injiziertes Toxin θ.
3^h vorher injiziertes Toxin fast 0[1]).
0^h vorher injiziertes Toxin fast 100 %.
2., 3., 4. und 5. Tag nachher injiziertes Toxin 100 %.

[1]) Geringere Intensität der Entzündungssymptome, frühere Pigmentierung.

22. Emilie Zelenka. 3 J. 10,6 kg. 400 IE pro kg.

vor			nach			
6^h	3^h	0^h	2.	3.	4.	5. Tag
20	20	θ	θ	8	θ	θ
20	15			0		
22	15					
21	P					
P						

Resultat: Einfluß auf
6^h vorher injiziertes Toxin 0
3^h „ „ „ ca. 25 %
gleichzeitig „ „ 100 %
2., 3., 4. u. 5. Tag „ „ 100 %

23. Franz Zeigath. 3 J. 14,4 kg. 410 AE pro kg.

vor			nach			
6^h	3^h	0^h	24^h	48^h	4.	5 Tag
10	undeutlich	θ	θ	θ	θ	θ
14	12					
17	12					
17	P					
12 P						

Resultat: Einfluß auf
6^h vorher injiziertes Toxin 0
3^h „ „ „ fast θ[1])
0^h „ „ „ 100 %
2., 3., 4. u. 5. Tag nachher injiziertes Toxin 100 %.

[1]) Geringere Intensität der Entzündungssymptome, raschere Pigmentierung.

24. Rudolf Böck. 4½ J. 9,20 kg. 420 IE pro kg.

vor			nach			
6^h	3^h	0^h	24^h	48^h	4.	5. Tag
20	12	θ	θ	θ	θ	θ
20	12					
20	14					
P	P					

Resultat: Einfluß auf
6^h vorher injiziertes Toxin θ
3^h „ „ „ 40 %
0^h „ „ „ 100 %
2., 3., 4. u. 5. Tag nachher injiziertes Toxin 100 %.

Generated on 2019-10-04 22:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

25. Paula Reinländer. 5 J. 11,7 kg. 420 IE pro kg.

vor			nach								
6h	3h	0h	24h	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	12. Tag
25	19	θ	5	8	8	12	θ	θ	12	10	9
29	16	14	8	9	6	13			0	10	
30	12	17	7	θ	7	θ				8	
27	14	14	θ	θ	θ					θ	
25	14	14									
N P[1])	P	P									

Resultat: Einfluß auf
6h vorher injiziertes Toxin 0
3h " " " ca. 36%
0h " " " 36%
24h nachher " " fast 100%
3., 4., 5., 6., 7., 8., 9. u. 12. Tag nachher injiziertes Toxin fast 100%[2]).

[1]) Nekrose, Pigmentierung.

[2]) Rasch abklingende Reaktionen ohne Pigmentierung ablaufend, nur am 6. und 7. Tage nach der Injektion vollständige Unterdrückung.

Antitoxinbestimmung ergibt gute Resorption. Vor der Seruminjektion enthält das Serum des Kindes **kein** Antitoxin. 24h später paralysiert eine Serumverdünnung 1 : 300 (höher nicht geprüft) gleiche Mengen einer Diphtherietoxinverdünnnng 1 : 500. Dasselbe Resultat ergibt Prüfung am 3. und 4. Tage nach der Seruminjektion. Am 11. Tage paralysiert Serumverdünnung 1 : 200, dagegen 1 : 300 nicht mehr. Am 15. Tage paralysiert Serumverdünnung 1 : 300 noch, 1 : 400 dagegen nicht mehr. Das Gewebe scheint nach dem Heilversuch erst am 6. und 7. Tage nach der Seruminjektion die höchste Antitoxinkonzentration erreicht zu haben, dann sinkt die Konzentration wieder.

26. Ferdinand Wiedermann. 6 J. 17,7 kg. 450 IE pro kg.

vor				nach			
24h	6h	3h	0h	24h	48h	4.	5. Tag
25	10	15	15	10	10	8	8
25	15	20	20	10	10	P	
24	18	22	10	P	P		
N	P	20 P	P				

Resultat: Einfluß auf
6h vorher injiziertes Toxin ca. 25%
3h " " " " 25%
0h " " " " 60%
2. u. 3. Tag nachher injiziertes Toxin 60%.
4. Tag nachher injiziertes Toxin 66%
5. " " " " 66%

Ausbleiben der nekrotisierenden Wirkung (L + statt Ln) bei der 6h vor Seruminjektion erfolgenden Toxinapplikation. Rasches Abklingen und frühzeitiges geringes Pigmentieren der Toxinstellen am 2.—4. Tag nach der Injektion.

27. Egi Köhler. 4 J. 11,40 kg. 500 AE pro kg.

vor				nach
9h	6h	3h	0h	24h
15	12	10	θ	θ
15	12	10	θ	
12 P	P	P		

Resultat: Einfluß auf
9h vorher injiziertes Toxin θ
6h " " " fast θ
3h " " " 33%
0h " " " 100%
24h nachher " " 100%

28. Franziska Larisch. 11 Mon. 10,7 kg. 500 AE pro kg.

vor				nach
9ʰ	6ʰ	3ʰ	0ʰ	24ʰ
12	15	15	θ	θ
11	13	10		
10 P	13 P	10		

Resultat: Einfluß auf
- 9ʰ vorher injiziertes Toxin θ •
- 6ʰ " " " θ
- 3ʰ " " " fast 0[1])
- 0ʰ " " " 100 %
- 24ʰ nachher " " 100 %

[1]) Geringere Intensität der Entzündungserscheinungen, rascheres Abblassen. Geringe Pigmentierung.

29. Margarete Brantner. 2½ J. 10,5 kg. 500 AE pro kg.

0ʰ
5
5
0
0

Resultat:
Gleichzeitig injiziertes Toxin in seiner Wirkung fast völlig unterdrückt. Beeinflussung fast 100 %.

30. Grete Janeba. 8 J. 22,2 kg. 500 IE pro kg.

vor			nach
6ʰ	3ʰ	0ʰ	24ʰ
9	4	θ	θ
10	6		
10	6		

Resultat: Einfluß auf
- 3ʰ vorher injiziertes Toxin ca. 40 %
- 0ʰ " " " 100 %
- 24ʰ nachher " " 100 %

31. Josef Wöhl. 3 J. 10,2 kg. 500 IE pro kg.

vor				nach
9ʰ	6ʰ	3ʰ	0ʰ	24ʰ
10	0	θ	θ	θ
10	5			
10	5			

Resultat: Einfluß auf
- 6ʰ vorher injiziertes Toxin 50 %
- 3ʰ " " " 100 %!
- 0ʰ " " " } 100 %
- 24ʰ nachher " " } 100 %

32. Alois Köhler. 4 J. 14,2 kg. 500 IE pro kg.

vor				nach
9ʰ	6ʰ	3ʰ	0ʰ	24ʰ
7	5	3	0	0
15	11	11		
15	11	11		

Resultat: Einfluß auf
- 9ʰ vorher injiziertes Toxin } fast 0
- 6ʰ " " " } fast 0
- 3ʰ " " " } fast 0
- gleichzeitig " " } 100 %
- 24ʰ nachher " " } 100 %

33. Therese Nistler. 9 J. 14,9 kg. 500 IE pro kg.

vor		nach	
3ʰ	0ʰ	24ʰ	72ʰ
13	9	12	8
30	20	10	
28	19 P		

Resultat: Einfluß auf
- 3ʰ vorher injiziertes Toxin 0
- gleichzeitig " " 35 %
- 24ʰ nachher " " 50 %

Schlechte Beeinflussung bei großer Serumdosis. (Allergie?)

Digitized by Google Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

34. Leopoldine Klepsch. 10 J. 24,5 kg. 500 AE pro kg.

vor 6h	3h	0h	nach 24h
18	18	13	θ
18	14	11	θ
16	14	11	
16	14	11	

Resultat: Einfluß auf
6h vorher injiziertes Toxin 0
3h „ „ „ fast 0
gleichzeitig „ „ 31 %[1]
24h nachher „ „ 100 %

[1]) Geringere entzündliche Erscheinungen, geringe Pigmentierung.

35. Johanna Kundra. 7 J. 18,8 kg. 500 AE pro kg.

9h	vor 6h	3h	0h	nach 24h
8	8	8	8	θ
22	17	12	8	
22	17	12	fast 0	

Resultat: Einwirkung auf
9h vorher injiziertes Toxin 0
6h „ „ „ fast 0
3h „ „ „ 45 %
gleichzeitig „ „ ca. 75 %
24h nachher „ „ 100 %

36. Franz Zelinka. 3 J. 12 kg. 500 AE pro kg.

9h	vor 6h	3h	0h	nach 24h
8	10	7	4	θ
15	15	13	10[1])	
15	15	13	fast 0	
15	15			

Resultat: Einfluß auf
9h vorher injiziertes Toxin } 0
6h „ „ „ }
3h „ „ „ fast 0[2])
gleichzeitig „ „ fast 100 %
24h nachher „ „ 100 %

[1]) Ringbildung. [2]) Abnahme der Entzündungserscheinungen in bezug auf Intensität des Infiltrates und der Rötung.

37. Zdenka Wewoda. 17 Mon. 8,7 kg. 500 AE pro kg.

vor 3h	0h	nach 24h	48h
8	6	θ	θ
14	14		
14	14[1])		
pi	P		

Resultat: Einwirkung auf
3h vorher injiziertes Toxin 0
0h „ „ „ fast 0
24h nachher „ „ } 100 %
48h „ „ „ }

[1]) Zentrum etwas blässer, Spur Ringbildung.

38. Bertha Kettner. 10 J. 22,2 kg. 500 AE pro kg.

vor 6h	3h	0h	nach 24h	48h	72h
12	8	θ	θ	θ	θ
20	12				
20	14				
18	15				
N	N				

Resultat: Einwirkung auf
6h vorher injiziertes Toxin 0
3h „ „ „ fast 0
0h „ „ „ 100 %
am 2., 3., 4. Tag nachher injiziertes Toxin . . . . 100 %

Generated on 2019-10-04 22:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

39. Ludmilla Opatřil. 2 J. 12 kg. 500 AE pro kg.

vor			nach		
6^h	3^h	0^h	24^h	48^h	72^h
12	10	θ	θ	θ	θ
12	12				
15	12				
18	P				
15					
P					

Resultat: Einwirkung auf
6^h vorher injiziertes Toxin θ
3^h „ „ „ ca. 25 %
0^h „ „ „ 100 %
am 2., 3., 4. Tag nachher injiziertes Toxin . . . . 100 %

40. Josef Graubart. 18 Mon. 9,1 kg. 500 IE pro kg.

vor		nach	
3^h	0^h	24^h	48^h
9	4	11	θ
7	7	θ	
P	7[1])		
	fast 0		

Resultat: Einwirkung auf
3^h vorher injiziertes Toxin fast 0
0^h „ „ „ ca. 30 %
24 u. 48^h nachher injiziertes Toxin . . . . 100 %

[1]) unscharf begrenzt, blaß.

41. Alois Medek. 8 J. 23 kg. 500 IE pro kg.

vor		nach	
3^h	0^h	24^h	48^h
5	5	0	0
17	14		
18	18		
P	P		

Resultat: Einwirkung auf
3^h und gleichzeitig injiziertes Toxin θ.
24^h und 48^h nachher injiziertes Toxin 100 %.

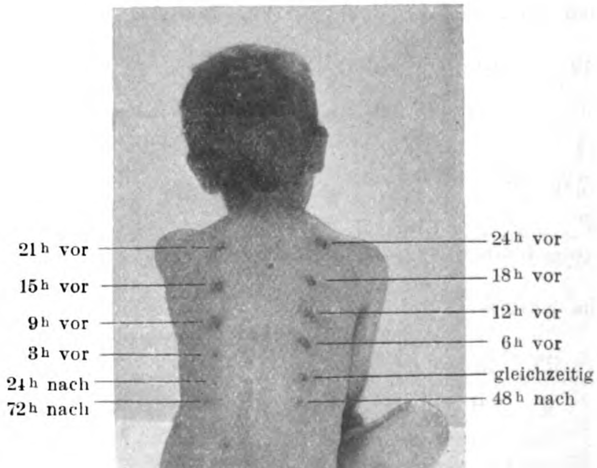


Fig. 3. Zu Nr. 42. Anna Schiessl.

Generated on 2019-10-04 22:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

42. Anna Schiessl. 5 J. 16,8 kg. 500 pro kg.

vor									nach	
24^h	21^h	18^h	15^h	12^h	9^h	6^h	3^h	0^h	24^h	48^h
12	9	12	11	9	10	8	9	5	θ	θ
18	15	13	12	14	10	9	9	θ		
16 N	15	15	12	12	11	8	9	θ		
N	N	N	13 n	12 P[1])	11 P	8	fast 0			

Resultat: Einwirkung beginnt bei der 6^h vorher erfolgten Toxininjektion ca. 40%. Einwirkung auf 3^h vorher injiz. Toxin ca. 50%. 0^h vorher injiziertes Toxin 100%. 24^h und 48^h nachher injiziertes Toxin 100%.

[1]) Keine Nekrose mehr, vielleicht ist dies eine Spur von Einwirkung des Serums. (S. Fig. 3.)

43. J. Plappert. 11 J. 30,7 kg. 500 IE pro kg.

vor			nach	
6^h	3^h	0^h	24^h	48^h
12	9	θ	θ	16
12	12	θ		fast θ
16	14			
16 P	10			

Resultat: Einwirkung auf
6^h vorher injiziertes Toxin 0
3^h „ „ „ ca. 33% [1])
0^h „ „ „ 100%
24^h nachher „ „ 100%
48^h „ „ „ fast 100% [2])

[1]) Raschere Rückbildung unter geringerer Pigmentierung. [2]) Nur 24^h hindurch etwas Hyperämie sichtbar. Keine Pigmentierung.

44. Hermine Rehak. 2 J. 10,2 kg. 500 AE pro kg.

	nach
θ	24^h
10	4
10	0
10	

Resultat: Einwirkung auf gleichzeitig injiziertes Toxin ?
„ „ 24^h nachher „ „ 100%

Das gleichzeitig injizierte Toxin dürfte wohl auch in seiner Wirkung beeinflußt sein, doch läßt sich ohne Vergleichswert nichts Sicheres aussagen.

45. Heinrich Ptacik. $3^1/_2$ J. 15,5 kg. 500 AE pro kg.

vor		nach
3^h	$θ^h$	24^h
12	11[1])	θ
12	Ringbildg.	θ

Resultat: Einwirkung auf
3^h vorher injiziertes Toxin θ (?)
0^h „ „ „ fast 100% [1])
24^h nachher „ „ 100%

[1]) Exquisite Ringbildung, die ganze Reaktion blaßrot. Zentrum zeigt normale Haut. In der Abbildung (Fig. 4) ist die Injektionsstelle 24^h p. i. gar nicht zu bemerken.

46. Johanna Burghart. $2^1/_2$ J. 11 kg. 500 AE pro kg.

vor				nach
9^h	6^h	3^h	$θ^h$	24^h
20	17	14	14	θ
20	15	14	14	
20	15	14	14	
NP[1])	NP	NP	P[2])	

Resultat: Einwirkung auf
9^h vorher injiziertes Toxin θ
6^h „ „ „ fast θ
3^h „ „ „ „ 0
$θ^h$ „ „ „ ca. 30% [2])
24^h nachher „ „ 100%

[1]) Pigmentiert, Nekrosenbildung.
[2]) Keine Nekrosenbildung mehr (L+-Wirkung statt Ln-Wirkung).

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

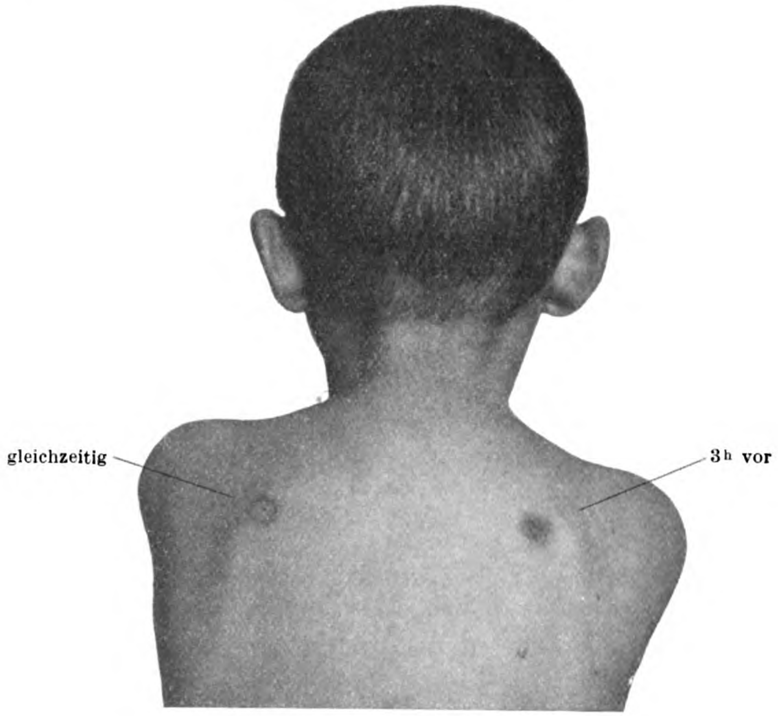


Fig. 4. Zu Nr. 45. Heinrich Ptacik.

47. Anton Wessely. 5 J. 18 kg. 500 AE pro kg.

0^h	nach 24^h
10	6
10	6
13	P
P	

Resultat: Einfluß auf
gleichzeitig injiziertes Toxin ?
24^h nachher „ „ ca. 50 %

48. Franz Stiefler. 8 J. 21,1 kg. 500 AE pro kg.

vor 3^h	0^h	nach 24^h
25	11	θ
25	11 [1])	
25		
25 N		

Resultat: Einwirkung auf
3^h vorher injiziertes Toxin θ
gleichzeitig „ „ fast 100 %
24^h nachher „ „ 100 %

[1]) Exquisite Ringbildung, Pigmentierung viel geringer. Der Durchmesser des Ringes 3 mm. Ausbleiben der Nekrose.

Generated on 2019-10-04 22:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

49. Adele Hirnschal. 11 J. 22,2 kg. 500 AE pro kg.

	nach	
0h	24h	48h
20[1])	15	14
20	15	14
NP[1])	p[2])	

Resultat: Bis auf unten erwähnte Abschwächung gewisser Entzündungsqualitäten kein Einfluß auf gleichzeitig, 24^h resp. 48^h nachher injiziertes Toxin.

Gekochtes Diphtherietoxin gibt kaum Reaktion 5.

Ausgeglichenes To-Antitoxingemisch gibt eine Reaktion von 14. Sprengung der Toxin-Antitoxin-verbindung.

[1]) Zentrum blasig. Deutliche Nekrose. [2]) Ausbleiben der Nekrose (L+ statt Ln) wesentlich geringere Pigmentierung.

50. Rosa Březina. 2 J. 11,0 kg. 500 AE pro kg.

vor	nach	
3h	0h	24h
17	10	0
17	10[1])	
17		
N		

Resultat: Einwirkung auf
3^h vorher injiziertes Toxin 0
0^h „ „ „ ca. 75 %[1])
24^h nachher „ „ 100 %

[1]) Ringbildung; geringere entzündliche Erscheinungen; geringere Pigmentierung.

51. Gottfried Suchau. 9 J. 21,5 kg. 500 AE pro kg.

	nach
0h	48h
14	14
14	
fast 0	

Resultat: Einwirkung auf
gleichzeitig injiziertes Toxin fast 100 %
48^h nachher „ „ ? (zu kurz beobachtet)

52. Friedrich Wolinsky. 4½ J. 18,7 kg. 500 AE pro kg.

	nach
0h	24h
10	10
10	fast 0
10 R[1])	

Resultat: Einwirkung auf
gleichzeitig injiziertes Toxin fast 100 %
24^h nachher „ „ „ 100 %

[1]) Exquisite Ringbildung. Blaßgelbliche Pigmentierung.

53. Josef Regner. 7 J. 21,1 kg. 500 AE pro kg.

	nach	
0h	24h	48h
10	25	24[1])
10	10	10
10	10	
P		

Resultat: Kein Einfluß auf
gleichzeitig, 24^h und 48^h nachher injiziertes Toxin 0.

[1]) Verhinderung der Paralysierung im Gewebe? Allergie gegen eine in der Diphtherietoxinlösung befindliche Substanz?

54. Therese Witzany. 2½ J. 13,1 kg. 500 AE pro kg.

	nach
0h	24h
17 R[1])	0
13 R	0

Resultat: Einwirkung auf
gleichzeitig injiziertes Toxin ca. 50 %
24^h nachher „ „ 100 %

[1]) Ringbildung.

Generated on 2019-10-04 22:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

55. Leopold Bell. 12 J. 22,5 kg. 500 AE pro kg.

0^h	nach 48^h
12	8
12 R[1])	

Resultat: Einwirkung auf
gleichzeitig injiziertes Toxin ca. 50 %
48^h nachher „ „ nicht sicher zu berechnen.

[1]) Ringbildung.

56. Walther Probst. 6 Mon. 5,70 kg. 500 AE pro kg.

vor 6^h	3^h	0^h	nach 48^h
12	12	θ	θ
12	12		
12	12		
P	P[1])		

Resultat: Einwirkung auf

6^h vorher injiziertes Toxin	0
3^h „ „ „	fast 0
0^h „ „ „	100 %
48^h nachher „ „	100 %

[1]) Zentrum etwas blässer, Andeutung von Ringbildung.

57. Hans Staroweski. 9 J. 24,9 kg. 500 AE. pro kg.

0^h	nach 24^h
12	12
16	12
16	12

Resultat: Einwirkung auf
gleichzeitig injiziertes Toxin 0
24^h nachher „ „ ca. 25 % [1])

[1]) Abschwächung der entzündlichen Erscheinungen in geringem Grade.

V. Serumdosis — 1000 IE pro kg und darüber (1600, 2000).

1. Stefanie Rosner. 10 J. 26,7 kg. 600 IE pro kg.

						vor						
6^h	3^h	0	24^h	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11. Tag
17	15	11	12	θ	6	8	10	10	16	20	5	θ
25	18	7	5	θ	5	6	θ	10	14	θ	θ	
25	13	9	5	θ	θ	θ	θ	θ	10	θ	θ	
20	13	9	θ	θ	θ	θ	θ	θ	0			
18	13	P										
N	N											

Resultat: Einwirkung auf 6^h vorher injiziertes Toxin θ
3^h vorher injiziertes Toxin ca. 30 %
θ vorher injiziertes Toxin 50 %
2. Tag vorher injiz. Toxin fast 100 %
3. Tag vorher injiz. Toxin 100 %
4., 5., 6., 7., 8., 9., 10., 11. Tag vorher injiz. Toxin fast 100 %

[1]) Abnahme der Entzündungserscheinungen, Ausbleiben der Nekrose (L + statt Ln-wirkung), 24^h nach der Seruminjektion erzeugt das Toxin nur undeutliche und rasch abklingende Reaktionen, die ohne Pigmentierung zu hinterlassen abheilen. Vollständige Unterdrückung der Toxinwirkung am 3. Tag p. i. Dann folgen wieder mehr oder weniger rasch verschwindende schwach entwickelnde Reaktionen.

Die Antitoxinbestimmung im Serum, am Meerschweinchen geprüft, ergibt vor der Seruminjektion Fehlen von Antitoxin (Verdünnung 1 : 5). 24^h darnach paralysiert Serumverdünnung 1 : 200 vollkommen gleiche Mengen einer Diphtherie-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:08 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

toxinverdünnung 1 : 500 (1 : 300 + ?). Am 3., 4., 5. und 7. Tage nach der Seruminjektion geprüft ist der Antitoxinwert noch höher. Serumverdünnung 1 : 400 (höher nicht geprüft) paralysiert noch erwähnte Toxinverdünnung. (S. Fig. 5.)

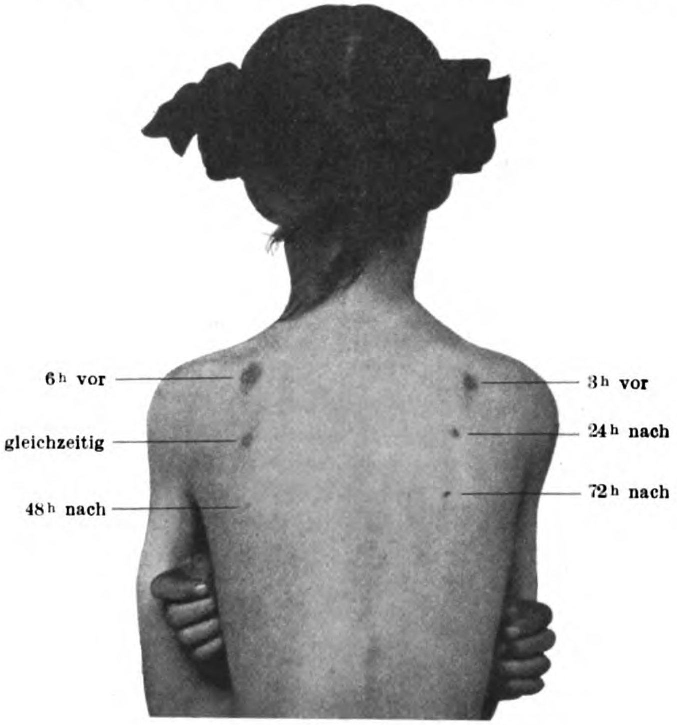


Fig. 5. Zu Nr. 1. Stefanie Rosner.

2. Johanna Heimlich. 3 J. 13 kg. 600 IE pro kg.

vor					nach		
24^h	12^h	9^h	3^h	0	24^h	48^h	6. Tag
22	8	10	6	0	?	?	20
20	18	15	14	14	θ	θ	
16	13	13	11	12	θ	θ	
15	11	10	16	P			
14	11	10	P				
P	P	P					

Resultat: Einwirkung auf
12^h vorher injiz. Toxin θ
9^h „ „ „ fast θ
3^h „ „ „ fast θ
0^h „ „ „ fast θ[1])
24^h nachher „ „ 100%
48^h „ „ „ 100%

[1]) Raschere Pigmentierung, geringere Entzündungserscheinungen.

3. Anton Heimlich. 18 Mon. 9 kg. 666 IE.

vor				nach		
9^h	6^h	3^h	θ	24^h	48^h	72^h
10	8	6	θ	θ	θ	θ
10	7	6				
10	7	7				

Resultat: Einwirkung auf
9^h vorher injiziertes Toxin θ
6^h „ „ „ 30%
3^h „ „ „ 30%
0^h „ „ „ 100%
24^h, 48^h, 72^h nachher injiziertes Toxin 100%

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

4. Karoline Brumhauser. 5½ J. 11,9 kg. 670 IE pro kg.

	nach	
θ	24h	48h
10	θ	5
12	θ	θ
18		
P		

Resultat: Einwirkung auf
gleichzeitig injiziertes Toxin fast θ
24h nachher " " 100 %
48h " " " fast 100 %

5. Anna Bradt. 7 J. 19,2 kg. 800 IE pro kg.

		nach			
0	2.	3.	4.	5.	6. Tag
13	14	10	20	20	10
14	10	10	10	15	
10	8	P	10	10	
P	P		P	8	

Resultat: Einwirkung auf gleichzeitig und am 2., 3., 4., 5. und 6. Tag nach der Seruminjektion fast 0 (ca. 25 %). Geringe entzündliche Erscheinungen an der Injektionsstelle. Dieses Resultat spricht, wie mehrmals erwähnt, nach unseren Erfahrungen für das Vorhandensein einer Überempfindlichkeit gegen eine in der Diphtherietoxinlösung vorhandene proteinartige Substanz, möglicherweise für schlechte Bindungsverhältnisse zwischen Toxin und Antitoxin im Gewebe.

6. Margarethe Schwab. 9 Mon. 5,10 kg. 800 IE pro kg.

vor				nach	
9h	6h	3h	0h	24h	48h
15	13	10	θ	θ	θ
15	12	θ			
16	12	θ			
14	12				
14	P				
P	P				

Resultat: Einwirkung auf
6h vorher injiziertes Toxin ca. 15 %
3h " " " fast 100 %
0h " " " 100 %
24 u. 48h nachher injiziertes
Toxin . . . . 100 %

7. Leopoldine Kellner. 7 J. 18,7 kg. 800 IE pro kg.

vor		nach	
3h	0h	24h	72h
8	θ	θ	θ
8			
8			
13 P			

Resultat: Einwirkung auf
3h vorher injiziertes Toxin: vorhandene Intensität nicht sicher bestimmbar;
gleichzeitig, sowie 24 u. 72h später injiziertes Toxin wird völlig paralysiert = 100 %

8. Gabriele Heimlich. 7 J. 16,7 kg. 830 IE pro kg.

vor				nach			
6h	3h	0h	24h	48h	6.Tag	8.Tag	9.Tag
20	10	10	11	9	10	12	10
20N	14	10	11	9	10	12	
20	12	10	P	P	P	P	
20	12	P					
N	N						

Resultat: Einwirkung auf
6h vorher injiziertes Toxin θ
3h " " " 40 %
0h " " " 50 %[1])
am 2., 3., 6., 8., 9. Tag nachher injiziertes Toxin ca. 50 %[1])

[1]) Ausbleiben der Nekrose (L+- statt Ln-Wirkung). Auffallend bleibt immerhin

Generated on 2019-10-04 22:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

die Unvollständigkeit der Abschwächung; die Erklärung hierfür dürfte dieselbe sein wie im Falle 5.

9. Oskar Plobner. 5 J. 14 kg. 850 IE pro kg.

vor				nach		
9 h	6 h	3 h	0 h	24 h	48 h	72 h
18	15	?	12	θ	θ	θ
16	14	14	fast θ			
16	14	P	θ			
NP	NP					

Resultat: Einwirkung auf
9 h vorher injiziertes Toxin θ
6 h " " " fast 0
3 h " " " ca. 25 %[1])
0 h " " " fast 100 %
24, 48 u. 72 h nachher injiziertes Toxin . . . . 100 %

[1]) Ausbleiben der Nekrose (L +- statt Ln-Wirkung). Antitoxinbestimmung im Blutserum, am Meerschweinchen geprüft, ergibt Fehlen von Antitox in vor der Seruminjektion (1 : 5 Serumverdünnung). 24 h nach der Seruminjektion und am 4. Tage geprüft enthält das Blutserum reichlich Antitoxin. In der Verdünnung 1 : 400 paralysiert das Serum noch gleiche Mengen einer Diphtherietoxinverdünnung 1 : 500. (Höhere Serumverdünnung wurde nicht geprüft.)

10. Anna Binschok. 14 Mon. 850 AE pro kg.

vor			nach
6 h	3 h	θ h	48 h
15	15	10	θ
15	15	10	
15	15	10	
P	P		

Resultat: Einwirkung auf
6 u. 3 h vorher injiziertes Toxin θ
gleichzeitig " " 33 %
48 h nachher " " 100 %

11. Martin Obermayer. 12 Mon. 9,20 kg. 870 IE pro kg.

vor				nach		
9 h	6 h	3 h	0 h	24 h	48 h	96 h
14	6	5	θ	θ	θ	θ
17	12	10				
15	10	8				
13	10	8				
P	P	P				

Resultat: Einwirkung auf 6 h und 3 h vorher injiziertes Toxin gering, ca. 30 %. gleichzeitig injiziertes Toxin 100 %. 24 h, 48 h, 96 h nachher injiziertes Toxin 100 %.

12. Marie Festl. 4 J. 14,7 kg. 1000 AE pro kg.

vor									nach	
24 h	21 h	18 h	15 h	12 h	9 h	6 h	3 h	0 h	24 h	48 h
22	17	14	13	14	15	22	14	24	20	15
28	20	17	16	16	17	15	16	14	12	
27	19	14	16	13	14	11	12	undeutlich		
25 P	18 P	14 P	14	13	13	10	11	?		

Resultat: Einfluß auf 21 h, 18 h, 15 h, 12 h, 9 h vor der Seruminjektion injiziertes Toxin unsicher, von der 6 h ab etwas Abnahme der Reaktionsintensität ohne zahlenmäßige Darstellbarkeit.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Das gleichzeitig injizierte Toxin fast paralysiert = fast 100%, ebenso 24ʰ darnach injiziertes Toxin fast 100%, 48ʰ darnach injiziertes Toxin unscharf begrenzte Reaktion. (S. Fig. 6.)

13. Otto Freiberger. 10 J. 20,7 kg. 1000 AE pro kg.

vor 24—12ʰ (in 3ʰ Intervallen)	9ʰ	6ʰ	3ʰ	nach 0ʰ	3ʰ	24ʰ
25	20	16	14	18	22	12
26	23	17	13	15	17	10
26	22	17	13	12	14	
25	22	17	12	12	12	

Resultat: Die Reaktionen bis 3ʰ vor der Injektion kaum beeinflußt.
3ʰ vorher ca. 30%.
0ʰ vorher unscharf begrenzt, ca. 50%.
3ʰ, 24ʰ nachher angelegte Stellen zeigen etwas deutlichere Reaktionen. Abschwächung ca. 50%, ebenfalls unscharfe Begrenzung. (S. Fig. 7.)

14. Friederike Reichl. 23 Mon. 10,5 kg. 1000 AE pro 100 kg.

vor 24ʰ	21ʰ	18ʰ	15ʰ	12ʰ	9ʰ	6ʰ	3ʰ	0ʰ	nach 6ʰ	24ʰ
17	15	12	10	12	9	5	7	θ	θ	θ
20	18	18	12	12	10	10	8	θ	θ	
23	15	18	16	15	12	10	15	θ	θ	
24	18	16	14	13	12	11	16			

[1]) Unscharfe Begrenzung, geringes Infiltrat, geringe Rötung.

Resultat: Unwesentliche Abschwächung der Reaktion auf 9ʰ vor der Seruminjektion gegebenes Toxin.
6ʰ u. 3ʰ vor der Seruminjektion gegebenes Toxin ca. 50%[1]).
0ʰ vor der Seruminjektion gegebenes Toxin 100%.
6ʰ u. 24ʰ nach der Seruminjektion gegebenes Toxin 100%. (S. Fig. 8.)

15. Max Emmer. 18 Mon. 12,40 kg. 1000 AE pro kg.

vor 9ʰ	6ʰ	3ʰ	0ʰ	nach 24ʰ	48ʰ	72ʰ
28	25	15	12	θ	θ	θ
20	16	13	6			
18	14	13	p			
17	12	10				

Resultat: Einwirkung auf
9ʰ u. 6ʰ vorher injiziertes Toxin θ
3ʰ " " " ca. 40%
0ʰ " " " " 60%
24ʰ, 48ʰ u. 72ʰ nachher injiziertes Toxin ca. 100%.

Antitoxinbestimmung im Blutserum ergab vor der Seruminjektion Fehlen von Antitoxin (Serumverdünnung 1 : 5). 24ʰ nach der Seruminjektion paralysiert eine Serumverdünnung 1 : 500 gleiche Mengen einer Diphtherietoxinverdünnung 1 : 500. Höhere Serumverdünnung wurde nicht geprüft.

Digitized by Google Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

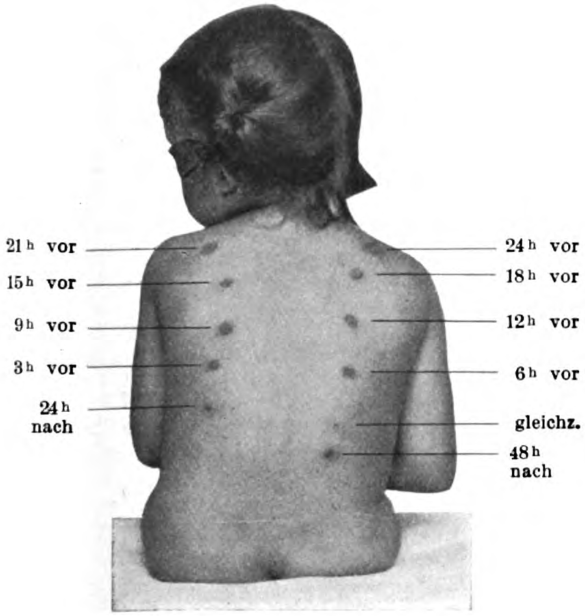


Fig. 6. Zu Nr. 12. Marie Festl.

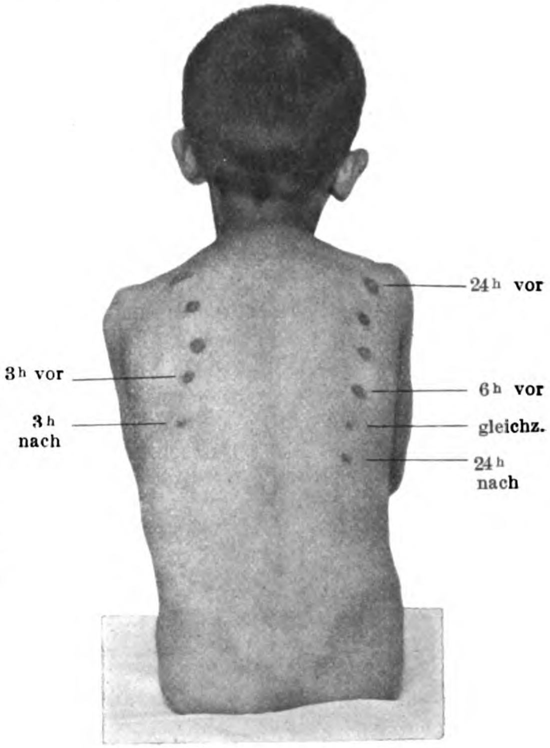


Fig. 7. Zu Nr. 13. Otto Freiberger.

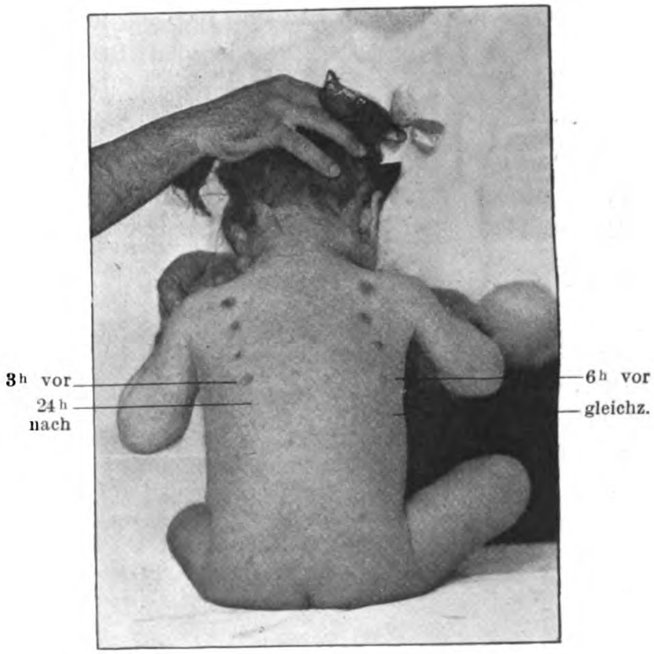


Fig. 8. Zu Nr. 14. Friederike Reichl.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

16. Leopold Kren. 1½ J. 13,40 kg. 1000 IE pro pg.

vor			nach				
6 h	3 h	0 h	24 h	3.	4.	5.	6. Tag
17	12	4	10	14	14	9	15
18	16	5	8	10	14	9	
20	20	12	8	P	P	10	
20 N	20 N	5[1])					

[1]) Ausbleiben der Nekrose (L + statt L —), undeutlich begrenzte und rasch abklingende Reaktion.

Resultat: Keine Rückwirkung auf 6 h und 3 h vorher injiziertes Toxin.
Einwirkung auf gleichzeitig injiziertes Toxin fast 100%.
24 h nachher injiziertes Toxin 60%.
Am 3., 4. u. 5. Tag kleinere mit geringer, rasch auftretender Pigmentierung abheilende Reaktionen, ca. 50% Beeinflussung.

17. Anna Buresch. 2 J. 10,8 kg. 1000 AE.

vor					nach			
12 h	9 h	6 h	3 h	0	24 h	3.	4.	5. Tag
14	15	8	9	θ	θ	θ	θ	θ
14	14	11	6					
13	12	7	6					
13	11	7	P					
11	11	P						
P	P							

Resultat: Rückwirkung auf 12 h, 9 h vorher injiziertes Toxin 0
6 h vorh. injiz. Toxin 36%
3 h „ „ „ 40%
gleichzeitig injiziertes Toxin 100%
2., 3., 4., 5. Tag nachher injiziertes Toxin 100%

18. Robert Bukschek. 14 Mon. 7,50 kg. 1000 AE pro kg.

vor					nach				
12 h	9 h	6 h	3 h	0 h	24 h	3.	4.	5.	6. Tag
20	19	19	13	15	θ	6	θ	θ	8
19	18	17	10	10	θ	θ	θ	θ	θ
19	16	14	9	9					
PN	PN	PN	P[1])	P					

Resultat: Rückwirkung auf 12, 9, 6 h vorher injiziertes Toxin . . . . θ
3 h vorher injiziertes Toxin fast θ[1])
gleichzeitig „ „ ca. 50%
24 h nachher „ „ 100%
am 3., 4., 5., 6. Tag nachher injiziertes Toxin . . . 100%

[1]) Ausbleiben der Nekrose (L +- statt L n-Wirkung).

19. Johanna Gschmeidy. 4 J. 12 kg. 1000 AE pro kg.

	nach			
0 h	24 h	48 h	72 h	96 h
13	θ	θ	θ	θ
12				
12				
P				

Resultat: Wirkung auf gleichzeitig injiziertes Toxin, nicht beeinflußt 0%
24, 48, 72, 96 h nachher injiziertes Toxin 100%

Generated on 2019-10-04 22:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

20. Elsa Morgenstern. 2? J. 10 kg. 1600 AE.

vor					nach		
24^h	9^h	6^h	3^h	0	24^h	48^h	72^h
17	10	5	4	0	0	0	0
18	14	13	10				
15	10	9	9				
P	P	9	9				

Resultat: Unwesentliche Abschwächung auf 6^h vorher injiz. Toxin, etwas deutlicher auf 3^h vorher injiziert. Toxin, ca. 30%, 0, 24^h, 48^h, 72^h nach der Injektion 100%

21. Stefanie Krenner. 2 J. 10,2 kg. 2000 AE.

vor				nach
9^h	6^h	3^h	0	24^h
15	16	9	0	0
15	14	11		
15	14	11		

Resultat: Einwirkung auf
9^h u. 6^h vorher injiziertes Toxin 0
3^h vorher injiziertes Toxin 20%
0^h „ „ „ 100%
24^h nachher „ „ 100%

Trotz so großer Serummenge nur geringe Rückwirkung auf 3^h vorher injiziertes Toxin. Vollständige Unterdrückung der Wirkung erst des gleichzeitig injizierten Toxins.

Wenn wir nun die Resultate der Heilversuche nach dem Einteilungsprinzip — Dosierung der Antitoxinmenge nach dem Körpergewicht — ordnen, so ergibt sich aus unseren 192 Heilversuchen folgendes. Injiziert man geringe Mengen von Antitoxin, — 50 IE. pro kg, so ist die Wirkung des Heilserums auf das gleichzeitig injizierte Toxin eine relativ geringe. 6 von 20 Fällen = 30 % zeigen vollständige Unterdrückung der Toxinwirkung. 10 Fälle = 50 % werden gar nicht beeinflußt. Die restlichen Fälle zeigen Abschwächung geringen Grades. Durchschnittlich ergibt sich eine Beeinflussung von 38 %. Aber auch noch 24 Stunden später injiziertes Toxin ist nur in 7 von 16 Fällen vollständig paralysiert, 5 Fälle zeigen geringe Abschwächung, 4 Fälle sind unbeeinflußt. Der Durchschnittswert der Beeinflussung beträgt 59 %. Wir können daraus schließen, daß die Wirkung des Heilserums in so geringen Mengen gegeben zu unsicher ist, um stärker progrediente Diphtheriefälle entsprechend zu beeinflussen. Die Sättigung des Gewebes mit Antitoxin ist sogar noch 24 Stunden nach der Antitoxininjektion in einer großen Anzahl der Fälle noch nicht erreicht.

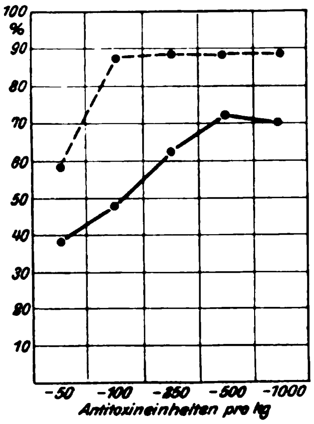


Fig. 9.

•—•—• Kurve der Beeinflussung gleichzeitig injizierten Toxins durch steigende Dosen Heilserum.

•---•---• Kurve der Beeinflussung 24h nach der Seruminjektion injizierten Toxins.

Generated on 2019-10-04 22:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Bei Steigerung der Antitoxinmenge auf 100 IE. pro kg konstatieren wir — und diese Zahlen gewinnen dadurch an Sicherheit, daß wir 62 Heilversuche zur Beurteilung heranziehen können —, daß die Wirkung auf das gleichzeitig injizierte Toxin etwas besser ist, indem 17 Fälle = 27 % vollständige Unterdrückung der Toxin-

Tabelle III. Gliederung der Beeinflussung in Prozenten.

	Auf gleichzeitig injiziertes Toxin					Auf 24^h nachher injiziertes Toxin				
	-50	-100	-250	-500	-1000	-50	-100	-250	-500	-1000
Nicht beeinflußt . . .	50	24	12	16	14	25	3,7	0	5,5	0
Abgeschwächt	20	48	42	24	33	31	16	21	11	19
Vollständig unterdrückt	30	27	45	60	52	43	79	78,7	83	81
Durchschnitt [1])	38,2	46	61	71	67	59,3	87	88,8	88	89

[1]) Arithmetisches Mittel aus der Summe der Prozentzahlen der einzelnen Beeinflussungswerte.

wirkung zeigen, 30 Fälle = 48 % eine Abschwächung erfahren und die restlichen 15 Fälle = 24 % nicht beeinflußt waren. Die Durchschnittszahl der Beeinflussung beträgt 46 %. Ist auch der Effekt der Seruminjektion auf das gleichzeitig injizierte. Toxin noch ein mäßig guter, so können wir doch wenigstens sagen, daß 24 Stunden nach der Seruminjektion die Sättigung der Gewebe mit Antitoxin eine so gute ist, daß bei 45 von 57 Fällen keine Toxinwirkung mehr zustande kommt. Toxininjektion 24 und 48 Stunden nach genannter Serummenge löst also in 79 % der Fälle überhaupt keine Reaktion mehr aus, 10 Fälle zeigen eine meist nur mehr geringe Reaktion auf Toxin, nur 2 Fälle sind unbeeinflußt. Die durchschnittliche Beeinflussung beträgt 87 %.

Steigen wir mit der Serummenge bis auf 250 IE. pro kg, so ist eine geringe Besserung der Wirkung auf gleichzeitig injiziertes Toxin zu verzeichnen, die sich bei weiterer Steigerung auf 500 IE. noch etwas deutlicher zeigt. Von 56 Fällen der Dosis 500 IE. pro kg zeigen 34 Fälle = 60 % vollständige Unterdrückung. Nur 9 Fälle = 16 % sind unbeeinflußt. Der Rest zeigt Abschwächung der Toxinwirkung. Durchschnittlich ergibt sich eine Beeinflussung der Toxinwirkung von 71 %. Da schon bei den Dosen von 100 und 250 AE. pro kg die Toxinwirkung 24 und 48 Stunden nach der Seruminjektion in der größten Mehrzahl der Fälle ausgeschaltet ist, kann hier keine wesentliche Besserung der Wirkung herbeigeführt werden. Sie kann sich auch nur auf eine Besserung des Einflusses auf gleichzeitig injiziertes Toxin erstrecken. Die rückwirkende Kraft des Heilserums ist auch bei großen Dosen eine mäßige. Immerhin ist sie bei Dosen von 500 IE. pro kg auch ein wenig besser als bei 100 IE., bei 50 IE.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

pro kg fehlt sie fast völlig. Ob die intravenöse Zufuhr von Heilserum den Heilerfolg verbessert, können wir noch nicht entscheiden. Ein einschlägiger mit 373 IE. pro kg injizierter Fall (s. p. 124, Nr. 15) ist nicht gerade günstig verlaufen. Mehr als 1000 IE. haben wir nur zweimal (1600 resp. 2000 IE. pro kg) injiziert, ohne in diesen vereinzelten Fällen ein besseres Resultat zu erzielen. Sollte bei noch größeren Dosen von Heilserum eventuell noch eine Besserung der rückwirkenden Kraft desselben zu konstatieren sein, so ist ernstlich in Frage zu ziehen, ob nicht die große Serummenge unabhängig von ihrem erhöhten Gehalt an Antitoxineinheiten auf den Ablauf der Hautentzündung Einfluß hat (Luithlen), eine Möglichkeit, die auch für die etwas bessere Wirkung von 500 und 1000 gegenüber 100 vielleicht in Betracht kommt.

Was können wir aus diesen Resultaten für unser Vorgehen am Krankenbette schließen?

1. Sehen wir neuerlich bestätigt, und darauf ist eindringlichst aufmerksam zu machen, daß die Hauptaufgabe des Arztes bei der Diphtherieerkrankung des Menschen die möglichst frühzeitige Seruminjektion ist. Jede Stunde zuwarten kann schaden, und dieser Schaden ist besonders bei schweren Fällen, bei welchen wir uns doch vorstellen müssen, daß die von den Krankheitsherden in den Organismus einströmenden Toxinmengen beträchtlich sind, von einschneidender Bedeutung für die Gefährdung des Erfolges der Behandlung. Die rückwirkende Heilkraft des Serums auf das vor der Seruminjektion in den Organismus gelangte Toxin ist unter allen Umständen eine sehr geringe. Wenn die letale Dosis schon einige Stunden vor der Seruminjektion erreicht ist, ist die Aussicht auf Rettung des Falles eine minimale. Das Heilserum befreit den Organismus von der Fortdauer der schädigenden Wirkung des Diphtherietoxins. Welche Serummengen sollen wir aber beim Diphtheriekranken anwenden? Da wir mit 500 IE. pro kg die größte Wahrscheinlichkeit haben, den vollen möglichen Erfolg des Serums zu erzielen, so sollten wir theoretisch in jedem Fall 500 IE. pro kg injizieren, um für alle Fälle gedeckt zu sein. Das ist unseres Erachtens sowohl aus materiellen Gründen, aber auch aus klinischen Gründen nicht notwendig. Erstens ist der Unterschied in der Wirkung von 100 und 500 IE. pro kg ein relativ geringer. Überdies besteht ja für keinen Arzt ein Zweifel darüber, daß wenigstens in den gewöhnlichen Epidemien die Anzahl der leichteren Fälle weitaus überwiegt. Es handelt sich hier um Fälle, bei denen der Krankheitsherd, aus dem es zum Einströmen des Toxins in den Organismus kommt, nicht ausgedehnt ist und das Einströmen langsam erfolgt, so daß in solchen Fällen die Toxinwirkung sich vorwiegend auf das dem Primäraffekt zunächstliegende Gewebe beschränkt. Diese Fälle sind klinisch als nicht be-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

drohlich von jedem Arzt zu erkennen und es genügt, in solchen Fällen 100 IE. pro kg zu injizieren, denn das Experiment zeigt, daß die Sättigung des Körpergewebes mit Antitoxin eine recht gute ist, denn in einer großen Anzahl der Fälle wird die weitere Toxinwirkung sofort sistiert oder wenigstens wesentlich eingeschränkt und 24 Stunden nach der Seruminjektion kommt in den meisten Fällen die Toxinwirkung überhaupt nicht mehr zur Geltung. Diese geringe Verzögerung der Antitoxinwirkung um einige Stunden bedeutet bei der langsamen und geringfügigen Toxinproduktion bei lokalisierten Diphtheriefällen keine Gefährdung des Erfolges. Ist die Ausdehnung des primären Krankheitsherdes eine beträchtliche, die von ihm ausgehende Toxinproduktion eine reichliche, und ist der Prozeß ausgesprochen progredient und prognostisch zweifelhaft, dann sollen wir nicht zögern, die freilich nur wenig größere Wahrscheinlichkeit des Erfolges durch Injektion von 500 IE. pro kg Körpergewicht anzustreben. Alle diese Injektionen (sowohl 100 als 500 IE. pro kg) müssen aber **intramuskulär** und nicht subcutan gegeben werden. Nach unserer Schätzung dürften in Wien über 90 % der Fälle mit 100 IE. und der Rest mit 500 IE. behandelt werden müssen. Die Injektionsmenge — 50 IE. pro kg ist nach experimentellen Erfahrungen auch in ganz leichten Fällen nicht zu empfehlen, denn sie bewirkt häufig eine zu geringe Sättigung des Organismus mit Antitoxin. Selbst nach 24 Stunden ist noch in manchen Fällen Toxinwirkung möglich. Vergleicht man unsere Dosierung nach dem Körpergewicht mit den bisher üblichen Dosen, so ergibt sich, daß die übliche durch klinische Erfahrung hergebrachte Dosis für die Mehrzahl der Fälle gut übereinstimmt. Bei kleineren Kindern kommt es wohl seltener vor, daß bei der bisher üblichen Dosis von 1000 bis 2000 AE. ein Kind so wenig Serum bekommt, daß die Serummenge nicht wenigstens ungefähr 100 IE. pro kg beträgt, denn injiziere ich bei einem Körpergewicht von 20 kg 2000 AE., so habe ich 100 IE. pro kg injiziert. Bei größeren schweren Kindern und bei Erwachsenen ist es aber leicht möglich, daß ich bei Injektion der üblichen Serummenge von 1000—2000 AE. eine zu geringe Sättigung der Körpergewebe mit Antitoxin erreiche. Bei Erwachsenen sollte als Normaldosis 100 IE. pro kg auch bei unkomplizierten Fällen injiziert werden, so daß also durchschnittlich 6000 IE. (bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 60 kg) zur Anwendung zu kommen hätten. Bei lebensbedrohlicher Diphtherieerkrankung Erwachsener ist ebenfalls an der Dosierung von 500 IE. pro kg festzuhalten.

Bei Betrachtung unserer experimentellen Ergebnisse ergibt es sich von selbst, daß das **wiederholte Injizieren von Serum überflüssig ist**. Haben wir einen bedrohlichen Fall vor uns, so injizieren wir eben sofort die Dosis von 500 IE. pro kg Körpergewicht. Das

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Nachinjizieren von weiteren Serummengen nach 6, 12 oder 24 Stunden ist überflüssig, denn die weitere Toxinwirkung ist ja schon abgeschnitten. Nachinjektionen haben nur dann einen Sinn, wenn effektiv zu wenig Serum von anderer Seite injiziert worden ist. Dann soll man aber auch nur noch einmal injizieren und zwar die Dosis von 500 IE. pro kg.

Zu Immunisierungszwecken kann man sich mit kleineren Dosen begnügen. Wir würden vorschlagen, als Immunisierungsdosis 50 IE. pro kg zu wählen.

Wir haben noch zu erörtern, ob unsere Heilversuche eine Erklärung für etwaige Mißerfolge des Serums am Krankenbette abgeben. Wichtig erscheint uns die Tatsache, daß auch bei unseren Heilversuchen das individuelle Moment eine Rolle spielt. Es ist nicht sicher, daß dasjenige Individuum, welches die größere Menge Serum auf sein Körpergewicht berechnet erhält, auch im Heilversuche bessere Resultate zeigt oder mit anderen Worten, es kann bei Vergleich zweier Individuen dasjenige, welches eine geringe Serummenge pro kg erhält, ein besseres Heilresultat aufweisen, als dasjenige mit der großen Dosis. Diese individuellen Schwankungen im Heilversuche, die erst bei größerer Untersuchungsreihe auf das statistische Endresultat an Einfluß verlieren, geben uns eine Erklärung dafür, warum auch in der Therapie der menschlichen Erkrankung auch mit relativ kleinen Dosen gute Resultate erzielt werden können und warum andere Fälle auch bei großen Dosen nicht so gut, wie erwartet, beeinflußt werden. Insbesondere ist auf die Tatsache hinzuweisen, daß gelegentlich auch bei großen Serumdosen es vorkommt, daß die Unterdrückung der Toxinwirkung erst nach 24 Stunden und noch später erfolgen kann. Die verzögerte Resorption des Serums ist nicht daran schuld, wie wir durch Antitoxinbestimmungen im Blutserum des Injizierten nachweisen konnten (s. Fall 25, S. 117 Humphreys). Es kann in solchen Fällen nur das Moment eine Rolle spielen, daß die Antitoxinkonzentration wohl im Blutserum eine hohe, aber in den Geweben eine noch ungenügende ist. Für die Therapie der Erkrankung muß dies wohl nicht unbedingt einen Mißerfolg bedeuten, aber es kann bedingen, daß die Rückbildung der lokalen Veränderungen (an den Rachengebilden) verzögert wird, oder daß sogar ein Fortschreiten der lokalen Veränderungen möglich wäre. Denn ähnlich wie im Heilversuche das in die oberflächlichsten Schichten der Haut eingebrachte Diphtherietoxin noch entzündliche Reaktion hervorruft, könnte auch das in den oberflächlichsten Schichten der Rachenorgane zur Produktion gelangende Toxin lokal schädigend einwirken. Von Bedeutung erscheinen uns ferner diejenigen Heilversuche, bei denen eine vollständige Unterdrückung der Toxinwirkung auch durch große Serumdosen nicht möglich war. Solche Fälle sind selten. Wir finden unter unseren 192 Heilversuchen im ganzen acht Fälle.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Schon gelegentlich des Referates von Schick auf dem 7. Mikrobiologentage in Berlin haben wir darauf hingewiesen, daß wir in derartigen Fällen (z. B. Fall Nr. 1, S. 98) auch bei Injektion von in vitro ausgeglichenen Toxin-Antitoxingemischen entzündliche Reaktionen erhielten, trotz nachgewiesenem hohen Antitoxingehalt des Blutserums des betreffenden Patienten. Damit war der Gedanke nahegelegt, daß es sich in solchen Fällen um eine Art Sprengung der Toxin-Antitoxinverbindung, bzw. im Heilversuche um eine Behinderung der Vereinigung des Toxins mit dem Antitoxin im Gewebe handeln könnte. Diese Unstimmigkeiten, die auch schon Sorgo und Bessau aufgefallen waren und auch bei den Parallelauswertungsversuchen des Heilserums am Mensch — Meerschweinchen durch Kassowitz und Schick beobachtet wurden, gaben Veranlassung zu eingehenden Untersuchungen von v. Groër und Kassowitz. Diese zeigten uns, daß verschiedene Momente zur Erklärung herangezogen werden müssen; v. Groër und Kassowitz konnten an zahlreichen Fällen nachweisen, daß ein Teil dieser Individuen nicht bloß auf ausgeglichene Toxin-Antitoxingemische, sondern auch auf gekochtes Diphtherietoxin entweder gleich stark oder auf letzteres etwas weniger intensiv reagierte, ein Beweis, daß in solchen Fällen nicht das originäre Diphtherietoxin Ursache der entzündlichen Hautveränderungen ist, sondern eine andere hitzebeständige oder durch Kochen nur wenig in ihrer Wirkung abgeschwächte Substanz. Bei anderen Fällen löste das gekochte Diphtherietoxin keine Reaktion aus. Ein ganz kleiner Teil dieser Gruppe erwies sich als allergisch gegen Pferdeserum und reagierte also auf das im ausgeglichenen Toxin-Antitoxingemisch wegen des in demselben enthaltenen Pferdeserums positiv. Eine Reihe von Individuen reagierte aber weder auf Pferdeserum noch auf gekochtes Diphtherietoxin positiv. Hier müßte man daran denken, daß aus der Verbindung Toxin-Antitoxin das Toxin gelöst würde und wirksam werden konnte, ein Befund, der in der Serologie zahlreiche Analogien hat. Es ist aber wohl auch daran zu denken, daß die Reaktion auslösende Substanz doch noch etwas anderes als Diphtherietoxin ist, nämlich ein (proteinartiger?) Körper der Diphtherietoxinlösung, der bei überempfindlichen Individuen Entzündung hervorruft, aber durch Kochen zerstört wird.

Hervorzuheben ist, daß dieses Reagieren auf ausgeglichene Toxin-Antitoxingemische oder im Heilversuche die Unmöglichkeit der Unterdrückung der Intracutanreaktion durch intramuskulär in reichlicher Menge eingeführtes Heilserum bei jüngeren Kindern viel seltener vorkommt, als bei großen nahe dem Ende des Kindesalters stehenden Kindern und bei Erwachsenen. Dies spricht dafür, daß es sich bei diesem Phänomen um eine im Laufe des Lebens erworbene Allergie des Menschen handelt.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Wenn wir überlegen, ob diese Unstimmigkeiten für die Heilung der Diphtherieerkrankung von Bedeutung sein könnten, so kann diese nur dann vorhanden sein, wenn diese Unstimmigkeit in einer Erschwerung der Bindung von Toxin-Antitoxin ihre Ursache hat. Die allergische Komponente der Diphtherietoxinlösung dürfte für den Heilerfolg keine große Bedeutung haben. Wegen der Seltenheit der Unstimmigkeiten gerade im Alter der an Diphtherie erkrankten Kinder spielen sie, praktisch genommen, im Kindesalter sicherlich keine wesentliche Rolle.

Schlußsätze:

In vorliegender Arbeit wird auf dem Wege des Heilversuches am Menschen die Dosierung des Diphtherieserums für die Diphtherieerkrankung des Menschen zu fixieren versucht. Die Methode beruht in der intracutanen Injektion von minimalen Mengen von Diphtherietoxin (0,1 von 1:500), die Rötung und Schwellung an der Injektionsstelle hervorruft. Die Injektion wird in 3stündigen Intervallen bis zum Momente der Seruminjektion wiederholt. Nach der Injektion des Serums wird das Diphtherietoxin nur in 24stündigen Intervallen injiziert. Die Seruminjektion erfolgt intramuskulär. Die Serumdosis wechselt an Größe. Die Einwirkung des Heilserums ist zahlenmäßig durch die Abnahme des Durchmessers der Reaktion zu erkennen. Es ergibt sich, daß die Hauptwirkung des Heilserums eine immunisierende ist. Die weitere Toxinwirkung wird namentlich bei größeren Dosen aufgehoben. Die rückwirkende Heilkraft des Serums auf vorher injiziertes Toxin ist auch bei großen Dosen gering und erstreckt sich höchstens auf 3—6 Stunden vor der Injektion, wobei es nur ausnahmsweise zur Aufhebung der Toxinwirkung, in den meisten Fällen nur zur Abschwächung der Toxinwirkung kommt. Ganz vereinzelt wurde geringe Einwirkung auf 9 Stunden vorher injiziertes Toxin konstatiert.

Die Berechnung der Dosis ist nach dem Körpergewichte vorzunehmen, dann lassen sich die Heilresultate nach folgendem Gesichtspunkte ordnen. Bei Serummengen bis 50 IE. pro kg ist die Wirkung des Heilserums sowohl auf das gleichzeitig als auch auf das 24 Stunden später injizierte Toxin wohl vielfach nachweislich, aber nicht befriedigend. Bei Steigerung der Serumdosis auf 100 IE pro kg bessert sich vor allem die immunisierende Wirkung des Heilserums in ausgezeichneter Weise, indem in den meisten Fällen 24 Stunden nach der Injektion keine Toxinwirkung nachweislich ist. Die Wirkung auf gleichzeitig injiziertes Toxin ist besser als bei der Dosis 50 IE. pro kg. Die Steigerung der Serumdosis bis 250 IE. und 500 IE. pro kg bessert nur den Einfluß auf das gleichzeitig injizierte Toxin, während die immunisierende Wirkung unverändert bleibt; dieser Einfluß kann schon aus dem Grunde nicht besser werden, weil er schon bei Dosen von 100 IE. pro kg fast vollkommen ist. Das

Generated on 2019-10-04 22:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Maximum der Serumwirkung ist bei der Dosis von 500 IE. pro kg erreicht, ein weiteres Steigen mit der Serumdosis bessert nichts mehr, weder an der Wirkung auf das gleichzeitig injizierte noch selbstverständlich auf das 24 Stunden später injizierte Toxin. Die rückwirkende Heilkraft auf 3 Stunden vorher injiziertes Toxin ist auch bei den Dosen bis 500 IE. pro kg gering, bei letzterer ganz wenig besser als bei Dosen bis 100 IE.

Für die Therapie der menschlichen Diphtherieerkrankung ergibt sich aus praktischen Gründen folgendes Vorgehen: Die Injektion hat vor allem möglichst früh zu erfolgen. Bei allen leichteren und mittelschweren, prognostisch günstigen Fällen genügen 100 IE. pro kg (ca. 90 % der Diphtheriefälle). Bei lebensbedrohlicher Erkrankung sind 500 IE. pro kg zu injizieren. Wiederholte Injektionen sind als vollkommen überflüssig zu unterlassen.

Literaturverzeichnis.

Busacchi, Kassowitz und Schick, Experimentelle Diphtherieserumtherapie beim Menschen. Deutsche Ges. f. Kinderheilk. Wien 1913.

v. Groër und Kassowitz, Über das Verhalten des Diphtherieschutzkörpers bei Mutter und Neugeborenen. Deutsche Ges. f. Kinderheilk. Wien 1913.

Kassowitz und Schick, Über das Verhalten des Menschen gegenüber ausgeglichenen Diphtherietoxin-Antitoxinmischungen. Zeitschr. f. experim. Med. **2**, 305—313.

Kraus und Baecher, 7. Mikrobiologentag Berlin 1913. Centralbl. f. Bakt. Ref. **57**.

Luithlen, F., Über Veränderung der Hautreaktion. Wiener klin. med. Wochenschrift 1913, Nr. 45.

Schick, B., Spezifische Therapie der Diphtherie. Referat erstattet am Mikrobiologentag Berlin 1913. Centralbl. f. Bakt. Ref. **57**. (Ausführliche Literatur und Diskussion.)

Sorgo, J., Die Toxinempfindlichkeit der Haut des tuberkulös-infizierten Menschen. Deutsche med. Wochenschr. 1911, S. 1015.

Generated on 2019-10-04 22:07 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Über den Einfluß von Calciumionen auf experimentell erzeugte Krämpfe und einen Vergleich der Bromcalcium- und Bromnatriumwirkung.

Von

Dr. **H. Januschke** und Dr. **M. Masslow** (St. Petersburg).

(Aus der k. k. Universitäts-Kinderklinik in Wien [Vorstand: Prof. C. Freiherr v. Pirquet] Abteilung für klinische Pharmakologie.)

(Ausgeführt mit Unterstützung der Fürstlich Liechtensteinschen Spende.)

Mit 2 Textfiguren.

(*Eingegangen am 16. Juni 1914.*)

Die vorliegende Arbeit berichtet über die Wirkung von Kalksalzen auf künstlich erzeugte Krämpfe bei Meerschweinchen und Kaninchen. Den Ausgangspunkt für diese Fragestellung bildeten klinische Beobachtungen über den günstigen Einfluß des Calciums auf epileptische Krämpfe beim Menschen.

H. Curschmann[1]) erzielte bei Fällen von Tetanie-Epilepsie einen günstigen Erfolg durch Verabreichung von Calcium lacticum.

H. Pribram[2]) beobachtete bei einem Epileptiker eine bessere Wirkung von Calcium lacticum und Bromnatrium als von Bromnatrium allein.

Und H. Januschke[3]) erzielte bei zwei Epilepsiefällen durch Bromcalcium Aufhebung der Krämpfe, wo Bromnatrium versagt hatte. Außerdem gibt es eine ganze Reihe von Beobachtungen über erfolgreiche Anwendung der Kalksalze bei Tetanie, Spasmophylie, u. a. Es erschien interessant, diese klinischen Beobachtungen mit Tierversuchen zu vergleichen.

Die experimentelle Pharmakologie verfügt über eine Reihe von Krampfgiften, die auf bestimmte Nervenzentren einwirken. Wenn wir den Tieren, die mit Kalksalzen vorbehandelt waren, solche Gifte einführten, so konnten wir sehen, welche Zentren der Kalk lähmt, sobald die Krämpfe abgeschwächt oder behoben wurden. Alle Versuche waren von Kontrollbeobachtungen begleitet und wurden außerdem bei möglichst vielen Tieren gemacht, um individuelle Schwankungen auszuschließen.

Generated on 2019-10-04 22:08 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-10-04 22:08 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle I.

Kaninchen. Calciumlactat subcutan. (10%—5 ccm). 3 mal 2 stündlich. Cocain. muriat. subcutan. (5%): 0,07 g pro kg.

Gewicht	1230 g	1350 g	1100 g	1200 g	1350 g	1400 g	800 g
$10^{h\,30}$	—	—	—	0,5 g Calc. lact.	0,5 g Calc. lact.	0,5 g Calc. lact.	0,5 g Calc. lact.
12^{30}	—	—	—	0,5 „ „ „	0,5 „ „ „	0,5 „ „ „	0,5 „ „ „
2^{30}	—	—	—	0,5 „ „ „	0,5 „ „ „	0,5 „ „ „	0,5 „ „ „
3^{10}	0,084 g Coc.	0,094 g Coc.	0,077 g Coc.	0,084 g Coc.	0,094 g Coc.	0,098 g Coc.	0,056 g Coc.
3^{15}	Tonischer Zustand Seitenlage	Krampfanfall Ton Krämpfe	Tonischer Zustand	Krampfanfall Tonischer Zust.	Keine Erscheinungen		Tonischer Zust. Seitenlage
3^{20}	Klonismen	Klonische Krämpfe	Starke klon. Krämpfe	Starke Klonism.	Einzelne Zuckungen der Gesichtsmuskeln		Klonismen
3^{30}	Klonische Krämpfe	Einzelne Zuckungen der Gesichtsmuskeln		Krampfanfall Starke klonische Krämpfe			Starke klon. Krämpfe
3^{35}	Einz. klon. Zuckungen	Leichte Zuckungen		Einzelne klon. Krämpfe	Keine Zuckungen		Starke klon. Krämpfe
3^{45}	Norm.	Keine Zuckungen		Keine Krämpfe			Exitus letalis

Gewicht	1400 g	1180 g	1450 g	1050 g	1350 g	1550 g	1550 g
10^{30}	—	—	—	0,5 g Calc. lact.	0,5 g Calc. lact.	0,5 g Calc. lact.	0,5 g Calc. lact.
12^{30}	—	—	—	0,5 „ „ „	0,5 „ „ „	0,5 „ „ „	0,5 „ „ „
2^{30}	—	—	—	0,5 „ „ „	0,5 „ „ „	0,5 „ „ „	0,5 „ „ „
3^{h}	0,098 g Coc. Tonischer Zust. Klonische Krämpfe	0,08 g Coc. Tonische Krämpfe Klonismen	0,098 g Coc. Tonische Krämpfe Klonismen	0,07 g Coc. Ton. Krämpfe Seitenlage Starke Klonism.	0,094 g Coc. Tonische Krämpfe Starke Klonism.	0,1 g Coc. Tonischer Zustand Seitenlage Starke klonische Krämpfe	0,1 g Coc.
nach 45′	Normal	—	—	—	—	—	—

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Von den Krampfgiften wandten wir an: Cocain, Campher, Pikrotoxin, Strychnin und Physostigmin*).

Cocain wirkt auf die Hirnrinde und auf den Hirnstamm, und man kann bei der subcutanen Anwendung den Einfluß auf die Rinde von dem Einfluß auf den Hirnstamm unterscheiden, da die Reizung der Rinde klonische Krämpfe hervorruft, die Reizung des Hirnstammes hingegen tonische. (Fuchs[4]). Große Gaben von Campher (bis 10 ccm 0,142 proz. Lösung des Camphers in Ringerscher Flüssigkeit) rufen epileptiforme Krämpfe, klonische Zuckungen der Extremitäten, Trismus und Krämpfe der mimischen Muskeln hervor (H. Leo[5]). Campher reizt Zentren des Großhirns und der Medulla oblongata.

Pikrotoxin besitzt neben seinem Angriffspunkte oberhalb des Rückenmarks auch krampferregende Wirkung an motorischen Zentren im Rückenmark (Luchsinger[6]). Die Hauptwirkung des Strychnins ist elektiv auf den sensiblen Teil der Reflexbögen in Gehirn und Rückenmark gerichtet. Und endlich reizt Physostigmin die motorischen Nervenendungen in der Skelettmuskulatur und ruft fibrilläre Zuckungen hervor. Auf diese Weise haben wir die Möglichkeit, den Einfluß des Calciums auf verschiedene Teile des Nervensystems zu studieren.

Das Cocain verabreichten wir subcutan, weil bei der intravenösen Injektion die Erzeugung der klonischen Krämpfe unsicher ist. Alle anderen Krampfgifte injizierten wir aber intravenös um eine ev. Resorptionshemmung durch Calcium auszuschließen.

Wir gehen nun zu unseren Versuchen über:

Betrachten wir die Cocainversuche in Tabelle I, so sehen wir, daß alle sechs Kontrolltiere tonische und klonische Krämpfe bekamen. Von den Tieren, die mit Calciumlactat 3mal 2stündlich 0,5 g vorbehandelt worden waren, hatten 6 Kaninchen allgemeine Klonismen und 2 Tiere nur einzelne Zuckungen der Gesichtsmuskeln. Diese Resultate sprechen gegen einen günstigen Einfluß des Calciumlactats auf die Cocainzentren der Hirnrinde, weil man die 2 Fälle mit abgeschwächten Krämpfen auf Kosten der individuellen Schwankungen setzen kann. Als wir nun den Kaninchen, die mit äquivalenten Mengen vom Bromcalcium vorbehandelt waren, eine sicher krampferregende Cocaindose injizierten (0,07 g pro Kilogramm), bekamen diese Tiere tonische, aber keine klonischen Krämpfe und in 2 Fällen blieben die Krämpfe vollständig aus. Das Kontrolltier bekam heftige tonische und klonische Anfälle (siehe Tabelle II).

Tabelle II.

Kaninchen. Calciumbromid subcutan (10% — 3 × 4 ccm)
Cocainum muriaticum subcutan: 0,07 g pro kg.

Gewicht	1280 g	1350	1430	1000	1000
10h	0,4 $CaBr_2$	0,4 $CaBr_2$	0,4 $CaBr_2$	0,4 $CaBr_2$	—
12	0,4 „	0,4 „	0,4 „	0,4 „	—
2	0,4 „	0,4 „	0,4 „	0,4 „	—

*) Versuche mit Estern der Morphinglykolsäure, welche nach Barnes Krämpfe durch Reizung des Hirnstammes erzeugen, stehen noch aus, da sich bei der Reindarstellung der Ester Komplikationen ergaben.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:08 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.319510022765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle II (Fortsetzung).

Gewicht	1280 g	1350	1430	1000	1000
2^{30}	0,09 Coc.	0,09 Coc.	10, Coc.	0,07 Coc.	0,07 Coc.
2^{40}	Tonischer Zustand; keine Klonismen	Keine Erscheinungen		Tonischer Zustand; keine klonische Krämpfe	Tonische Krämpfe. Klonische Krämpfe
2^{45}	Keine Klonismen	Keine Zuckungen		Keine Klonismen	Klonische Krämpfe dauern
3^{00}	normal	—		Keine Zuckung	Einzelne klonische Krämpfe
3^{30}	dasselbe	—		normal	Tier läuft

Zur Entscheidung der Frage, von welchen Komponenten diese günstige Wirkung abhängt, von Calciumionen oder von Bromionen, wiederholten wir den Versuch mit Bromnatrium in äquivalenten Mengen (siehe Tabelle III).

Tabelle III.

Kaninchen. Natriumbromid subcutan (14% — 3 × 4 ccm)
Cocain subcutan: 0,07 g pro kg.

Gewicht	880 g	1000	850	910	900
10^{h}	0,56 NaBr	0,56 NaBr	0,56 NaBr	0,56 NaBr	—
12	0,56 „	0,56 „	0,56 „	0,56 „	—
2	0,56 „	0,56 „	0,56 „	0,56 „	—
2^{30}	0,06 Cocain	0,07 Cocain	0,06 Cocain	0,065 Cocain	0,065 Cocain.
2^{35}	—	—	—	—	Tonischer Zustand
2^{45}	Keine Erscheinungen	Tonische Krämpfe. Keine Klonismen	Tonischer Zustand. Keine Klonismen	Keine Zuckungen	Klonismen. Starke Klonische Krämpfe
2^{55}	Keine Zuckungen	Einzelne Zuckungen d. Gesichtsmuskeln		Keine Zuckungen	Starke Klonische Krämpfe
3^{05}	—	Keine Zuckungen.		—	Nur einzelne Zuckungen
3^{15}	normal	Tiere laufen		normal	Keine Zuckungen

Wir sehen, daß die Versuche mit Bromnatrium genau denselben Effekt ergaben. Von 4 Tieren, denen wir 3mal 2stündlich 0,56 g Bromnatrium injiziert hatten, zeigten nach der Injektion von Cocain 2 keine

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:08 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Erscheinungen und 2 nur den tonischen Zustand ohne irgendwelche Klonismen. Es unterliegt deshalb keinem Zweifel, daß man die günstige Wirkung von Calciumbromid den Bromionen zuschreiben muß, und daß die Calciumionen allein auf die betreffenden Zentren der Hirnrinde keine Wirkung ausüben.

Bei den Versuchen mit Campher gebrauchten wir eine gesättigte Lösung des Camphers in Ringerscher Flüssigkeit (0,142%) intravenös nach H. Leo in Dosen von 10 ccm pro Kilo Körpergewicht. Wir prüften zunächst das Calciumchlorid (siehe Tabelle IV).

Tabelle IV.

Kaninchen. Calciumchlorid subcutan (5% — 3 × 2 ccm) Ringer-Campher intravenös (10 ccm pro kg).

Gewicht	1200 g	900	900	1000	950	1000	1000	950
10h	—	—	0,1 $CaCl_2$	0,1 $CaCl_2$	0,1 $CaCl_2$	0,2 $CaCl_2$	0,2 $CaCl_2$	0,2 $CaCl_2$
12	—	—	0,2 „	0,2 „	0,2 „	0,2 „	0,2 „	0,2 „
2	—	—	0,1 „	0,1 „	0,1 „	0,2 „	0.2 „	0,2 „
2³⁰	10 ccm Campher	10 ccm Campher	10 ccm Campher	10 ccm Campher	10 ccm Campher	10 ccm Campher	10 ccm Campher	10 ccm Campher
	Typ. Krampfanfälle		Typische Campherkrämpfe			Typische Krampfanfälle		

Die ersten Beobachtungen zeigten, daß Calciumchlorid bei subcutaner Zufuhr (3 mal 2stündlich 0,2 g) auf die entsprechenden Krampfzentren des Großhirns und der Medulla oblongata keine Wirkung hat, da alle Tiere ganz typische Krampfanfälle bekamen. Auch die Anwendung von Calciumlactat bei subcutaner Injektion zeigte keinen Einfluß. Dafür ein Beispiel (siehe Tabelle V).

Tabelle V.

Kaninchen. Calciumlactat, subcutan (10% 3 × 5 ccm). Campher intravenös.

Gewicht	1070 g	1180	1050	1070
10h 30	—	0,5	0,5	0,5
12 30	—	0,5	0,5	0,5
2 30	—	0,5	0,5	0,5
3	10 ccm Campher	10 ccm Campher	10 ccm Campher	10 ccm Campher
	Typische Krampfanfälle	Bei allen Tiere typische Krampfanfälle.		

Ebensowenig beeinflußte die chronische Fütterung von Calciumlaktat per os die motorischen Nervenzentren. Alle 3 Tiere, die 8 Tage lang Calciumlaktat in Gaben von 4 g erhielten, bekamen typische Kampfer-Krämpfe (siehe Tabelle VI).

Generated on 2019-10-04 22:08 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Tabelle VI.

Kaninchen. Calciumlactat mittels Schlundsonde. Campher intravenös.

Gewicht	1180 g	900	1200
5. III.	4 g Calc. l.	4 g Calc. l.	4 g Calc. l.
	4 „ „ „	4 „ „ „	4 „ „ „
6.	4 „ „ „	4 „ „ „	4 „ „ „
7.	4 „ „ „	4 „ „ „	4 „ „ „
8.	4 „ „ „	4 „ „ „	4 „ „ „
9.	4 „ „ „	4 „ „ „	4 „ „ „
	4 „ „ „	4 „ „ „	4 „ „ „
10.	4 „ „ „	4 „ „ „	4 „ „ „

10 ccm Campher-Ringer-Lösung. Alle Tiere typische Krampfanfälle.

Einen ganz anderen Erfolg gab die Anwendung des Calciumbromids (siehe Tabelle VII).

Tabelle VII.

Kaninchen. Calciumbromid subcutan (10% — 3 × 4 ccm), Campher intravenös.

Gewicht	1450 g	1500	1350	1050	1250	1050
10^h	—	0,4 $CaBr_2$	0,4 $CaBr_2$	0,4 $CaBr_2$	0,4 $CaBr_2$	0,4 $CaBr_2$
12	—	0,4 „	0,4 „	0,4 „	0,4 „	0,4 „
2	—	0,4 „	0,4 „	0,4 „	0,4 „	0,4 „
2^{30}	10 ccm Campher					
	Typische Krampfanfälle	Keine Krämpfe	Keine Krämpfe	Keine Krämpfe	Keine Krämpfe	Keine Krämpfe

Wir sehen, daß kein Tier, welches Bromcalcium erhalten hatte, Krämpfe bekam, während die Kontrolltiere typische Krampfanfälle hatten. Daß dieser Erfolg auf die Bromionen zurückzuführen ist, beweisen die Versuche mit äquivalenten Mengen von Bromnatrium (siehe Tabelle VIII).

Tabelle VIII.

Kaninchen. Natriumbromid subcutan (14% — 3 × 4 ccm). Campher intravenös.

Gewicht	1000 g	1050	900	950
10^h	0,56 NaBr	0,56 NaBr	0,56 NaBr	—
12	0,56 „	0,56 „	0,56 „	—
2	0,56 „	0,56 „	0,56 „	—

Generated on 2019-10-04 22:08 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Tabelle VIII (Fortsetzung).

Gewicht	1000 g	1050	900	950
2^{30}	10 ccm Keine Krämpfe	10 ccm Einzelne Zuckungen. Keine starken Krämpfe	10 ccm Keine Krämpfe	10 ccm Typische Krampfanfälle

Was die Calciumionen betrifft, so müssen wir auch hier sagen, daß sie keine beruhigende oder lähmende Wirkung auf die Zentren der Medulla oblongata ausüben.

Betrachten wir nunmehr den Einfluß der Calciumionen auf die von Pikrotoxin gereizten Zentren. Bei den ersten Versuchen wurde Calciumchlorid intravenös angewandt. Das Resultat dieser Versuche ergibt sich aus Tabelle IX.

Tabelle IX.

Kaninchen. Calciumchlorid intravenös (5%)
Pikrotoxin intravenös (0,2%)

Gewicht	1070 g	1850	1350	1950	1750	1250	1300	1200
Zeit	Kontrolle							Kontrolle
$3^{h\,50}$	—	0,3 $CaCl_2$	0,2 $CaCl_2$	0,2 $CaCl_2$	0,3 $CaCl_2$	0,2 $CaCl_2$	0,15 $CaCl_2$	—
4	2 mg Pkt.	Plötzlich. Tod	2 mg Pkt.	2 mg Pkt.	2 mg Pkt.	2 mg Pkt.	2 mg Pkt.	2 mg Pkt.
4^{5}	Zuckungen, Zittern	—	Zuckungen, Zittern	Zuckungen, Zittern	Keine Erscheinungen	—	Sitzt mit gespreizt. Beinen	Zittern, liegt mit gespreizt. Beinen
4^{10}	Krämpfe	—	Starke, allgemeine Krämpfe	do.	Zittern, keine Krämpfe	Zittern, Krampfanfall, Seitenlage	Zittern, keine Krämpfe	Krampfanfall, Seitenlage
4^{15}	Starke, allgemeine Krämpfe	—	Krämpfe dauern, Opisthotonus	Krampfanfall	—	—	—	—
4^{20}	Exitus letalis	—	Krampfanfall	Opisthotonus	Einzelne Zuckungen, keine allgemein. Krämpfe	Krämpfe dauernd	Erregbarkeit gesteigert	Nur Erregbarkeit gesteigert
4^{25}	—	—	Exitus letalis	Keine Krämpfe	—	Exitus letalis	—	—
5	—	—	—	Erregbarkeit gesteigert	Erregbarkeit vermindert	—	—	Erregbarkeit vermindert
Am nächsten Tag	—	—	—	normal	normal	—	normal	normal

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:08 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Wir sehen, daß die Gabe von 2 mg Pikrotoxin intravenös als hinlänglich krampferregende Dose erscheint, während sich andererseits die Dosen von 0,3 und manchmal 0,2 Calciumchlorid intravenös als lebensgefährlich erweisen, da sie durch Herzlähmung plötzlichen Tod herbeiführen können. Es wurden also maximale Gaben von Kalk verwendet und diese Mengen schützten gegen Pikrotoxinkrämpfe nicht. Wir bemerkten in 8 Fällen starke Krampfanfälle und in 3 Fällen abgeschwächte. Die letzten Fälle sind wohl auf Kosten der individuellen Schwankungen zu setzen.

Um zu beurteilen, wie der Kalk bei subcutaner Injektion wirkt, wurde folgender Versuch gemacht (siehe Tabelle X).

Tabelle X.

Kaninchen. Calciumchlorid (5%) subcutan 3 mal 2 stündlich. Pikrotoxin intravenös (0,2%).

Gewicht	1190 g	1150	1260	1280
Zeit	Kontrolle			
$10^{h\,30}$	0,2 $CaCl_2$	0,2 $CaCl_2$	0,2 $CaCl_2$	0,2 $CaCl_2$
12^{30}	0,2 $CaCl_2$	0,2 $CaCl_2$	0,2 $CaCl_2$	0,2 $CaCl_2$
2^{30}	0,2 $CaCl_2$	0,2 $CaCl_2$	0,2 $CaCl_2$	0,2 $CaCl_2$
3	—	2 mg Pkt.	2 mg Pkt.	2 mg Pkt.
3^{5}	normal	Zittern	Zittern	Zittern
3^{10}	—	Erregbarkeit gesteigert	Liegt mit gespreizten Beinen	Zittern
3^{15}	—	Krampfanfall	Einzelne Zuckungen	Krampfanfall
3^{25}	—	Opisthotonus, Trismus	Leichte Krämpfe Erregbarkeit gesteigert	Leichter Krampfanfall
3^{45}	—	Krämpfe	Leichte Zuckung	Leichte Krämpfe
4	—	do.	do.	do.
4^{30}	—	Keine Krämpfe, nur Erregbarkeit gesteigert		
Am nächst. Tag	—	—	fast normal	—

Unter diesen Bedingungen erzielten wir dieselben Resultate; auch bei 3 maligen Injektionen großer Mengen von Calciumchlorid war es ganz unmöglich, das Tier vor den Pikrotoxinkrämpfen zu schützen. Es schien auch interessant zu beobachten, wie chronische Kalkzufuhr wirkt. Zu diesem Zweck wandten wir die Fütterung mittels Schlundsonde an, da subcutane Injektionen Nekrosen der Haut hervorrufen (siehe Tabelle XI).

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:08 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle XI.

Kaninchen. Calciumchlorid mittels Schlundsonde. Pikrotoxin intravenös (0,2°/₀₀).

Gewicht	1200 g	1500	1250	1400	1000
21. II.	3 g $CaCl_2$	3 g $CaCl_2$	3 g $CaCl_2$	3 g $CaCl_2$	3 g $CaCl_2$
22. II.	3 „ „	3 „ „	3 „ „	3 „ „	3 „ „
23. II.	3 „ „	3 „ „	3 „ „	3 „ „	3 „ „
24. II.	3 „ „	3 „ „	3 „ „	3 „ „	3 „ „
25. II.	—	—	3 „ „	3 „ „	3 „ „
26. II.	—	—	3 „ „	3 „ „	Exitus let.
27. II.	—	—	3 „ „	3 „ „	—
	2 mg Pkt.	2 mg Pkt.	2 mg Pkt.	2 mg Pkt.	
nach 10′	Typische Krämpfe		Zittern		nach 5′
„ 20′	Exitus letalis	Krämpfe dauern	Krampfanfälle, Seitenlage		„ 10′
„ 30′	—	Krampfanfall	Krämpfe dauern		„ 20′
„ 45′	—	wieder Krämpfe, Seitenlage	Keine Krämpfe. Erregbarkeit gesteigert		„ 45′
„ 1h	—	keine Krämpfe, Erregb. gesteig.			

Auch bei chronischer Anwendung von Calciumchlorid erzielten wir negative Resultate. Alle diese Versuche zeigen, daß Calciumchlorid auf die von Pikrotoxin gezeigten Zentren nicht einwirkt und außerstande ist, das Tier vor Krämpfen zu schützen. Auch Calciumlactat erscheint ganz wirkungslos gegen Pikrotoxinkrämpfe. Wir können folgendes Beispiel dafür anführen (Tabelle XII):

Tabelle XII.

Kaninchen. Calciumlactat mittels Schlundsonde (10%). Pikrotoxin intravenös (0,2%).

Gewicht	1050 g	1070	1070
5. III.	4 g Calc. lact.	4 g Calc. lact.	4 g Calc. lact.
	4 „ „ „	4 „ „ „	4 „ „ „
6. III.	4 „ „ „	4 „ „ „	4 „ „ „
7. III.	4 „ „ „	4 „ „ „	4 „ „ „
8. III.	4 „ „ „	4 „ „ „	4 „ „ „
9. III.	4 „ „ „	4 „ „ „	4 „ „ „
	4 „ „ „	4 „ „ „	4 „ „ „
10. III.	4 „ „ „	4 „ „ „	4 „ „ „
	2 mg Pkt.	2 mg Pkt.	2 mg Pkt.
nach 5′	Zuckungen	Zittern	Zittern
„ 10′	Krampfanfall	dasselbe	Leichte Zuckungen
„ 20′	Krämpfe dauern	Krampfanfall, Seitenlage	dasselbe
„ 25′	Exitus letalis	Trismus	Krampfanfall
„ 45′	—	Exitus letalis	Exitus letalis

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:08 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Interessantere Resultate ergaben Bromcalcium und Bromnatrium (siehe Tabelle XIII u. XIV).

Tabelle XIII.

Kaninchen. Calciumbromid subcutan (10% — 3 × 4 ccm).
Pikrotoxin intravenös (0,2% — 1 ccm).

Gewicht	830 g	830	1000	950	1000	1250	1250
		Kontrolle			Kontrolle		
$10^{h\,30}$	0,4 $CaBr_2$	—	0,4 $CaBr_2$	0,4 $CaBr_2$	—	0,5 $CaBr_2$	0,5 $CaBr_2$
12^{30}	0,4 „	—	0,4 „	0,4 „	—	0,5 „	0,5 „
2^{30}	0,4 „	—	0,4 „	0,4 „	—	0,5 „	0,5 „
	Träge	—	Träge	Träge	—	Träge	Träge
3^{12}	2 mg Pkt.	2 mg Pkt.	2 mg Pkt.	2 mg Pkt.	2 mg Pkt.	2 mg Pkt.	2 mg Pkt.
3^{15}	Zittern	Zittern	Zittern	Zittern	Zittern	Zittern	Zittern
3^{20}	Klon. Zuckungen	Leichte Krämpfe	Einzelne Zuckungen		Nur leichte Krämpfe		Krampfanfall
3^{25}	Krampfanfall	Krämpfe	Starke Krämpfe		Opistot. Krämpfe	Allgem. Krämpfe	Dasselbe
3^{35}	Exitus	Exitus	Krämpfe Opisthotonus		Exitus	Leichte Opisthot.	Dasselbe
3^{45}	—	—	Exitus	Exitus	—	Sitzt.	Exitus
4^{12}	—	—	—	—	—	Erregb. vermindert	—

Tabelle XIV.

Kaninchen. Natriumbromid subcutan (14% — 3 × 4 ccm).
Pikrotoxin intravenös (0,2%).

Gewicht	1300 g	1850	800	850	1450	1150
10^h	0,56 NaBr	0,56 NaBr	0,56 NaBr	—	0,7 NaBr	0,7 NaBr
12	0,56 „	0,56 „	0,56 „	—	0,7 „	0,7 „
2	0,56 „	0,56 „	0,56 „	—	0,7 „	0,7 „
2^{30}	2 mg Pkt.	2 mg Pkt.	2 mg Pkt.	2 mg Pkt.	2 mg Pkt.	2 mg Pkt.
2^{40}	Nur Zittern	Nur Zittern	Nur Zittern	Zittern	Zittern	
2^{50}	Einzelne Zuckungen des Gesichts	Keine Zuckungen, nur Zittern		Krampfanfall. Opisthotonus	Nur einzelne Zuckungen	
3	—	—	Allg. Krämpfe	St. allgem. Krämpfe	Keine Krämpfe	
3^{10}	Einzelne Zuckungen	Einzelne Zuckungen	Krämpfe	—	—	—
3^{30}	Dasselbe	Keine allgem. Krämpfe	Kann sitzen	—		
4	Tier träge	Tiere träge			Tiere träge	
Am nächsten Tag	Alle Tiere träge					

Vergleichen wir die Daten dieser Tabellen, so sehen wir, daß Bromcalcium, in Gaben von 0,4 g, 3mal 2stündlich, keinen günstigen Einfluß hatte, während bei Gaben von 0,5 g die Krampfanfälle ziemlich

Generated on 2019-10-04 22:08 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

stark abgeschwächt wurden. Aber noch bessere Resultate ergab die Anwendung des Bromnatriums in äquivalenten Dosen. Schon bei Mengen von 0,56 g hatten alle Tiere sehr abgeschwächte Krämpfe und bei Dosen von 0,7 g nur einzelne Gesichtszuckungen und keine allgemeine Krämpfe. Daraus folgt, daß man auch hier den günstigen Einfluß auf Kosten der Bromionen setzen muß.

Das allgemeine Résumé ist also, daß die Calciumionen allein auf die von Pikrotoxin erregten Zentren nicht einwirken, während im Gegenteil die Bromionen in großen Mengen diese Zentren beruhigen und vor Krämpfen schützen.

Nun untersuchten wir das Krampfgift Strychnin. Zu den ersten Versuchen gebrauchten wir Meerschweinchen (Tabelle XV).

Tabelle XV.

Meerschweinchen. Calciumchlorid (5%) subcutan. Strychnin nitric. subcutan (0,1%).

Gewicht	250 g	260	300	300	350
Zeit	Kontrolle	Kontrolle			
$3^{h\,15}$	—	0,1 $CaCl_2$ (2 ccm 5% Lös.)	0,05 $CaCl_2$ (1 ccm 5%)	0,1 $CaCl_2$ (2 ccm 5%)	0,15 $CaCl_2$ (3 ccm 5%)
4	1 mg Str. subc.	—	1 mg Str.	1 mg Str.	1 mg Str.
4^{10}	Erregbarkeit gesteigert	Normal	Krampfanfall	Starke allg. Krämpfe	Erregb. gesteigert
4^{15}	Starke allg. Krämpfe. Tier kann laufen	—	Opisthotonus. Seitenlage	Tier kann laufen	Starke Krämpfe. Opisthotonus
4^{20}	Dasselbe und Trismus	Normal	Starke Krämpfe	Krämpfe dauern	Dasselbe
4^{30}	Tier liegt mit gespreizten Beinen	—	Seitenlage. Krämpfe	Tier träge	Lähmung. Exitus letalis
4^{45}	Wieder Krampfanfall	Normal	Dasselbe und Trismus	Tier läuft lebhaft	—
5	Erregb. vermindert	—	Dasselbe	Dasselbe	—
5^{30}	Tier kann sitzen und laufen	—	Lähmung	Erregb. fast normal	—
6	—	—	Exitus letalis	—	—
7	Erregb. norm.	—	—	Normal	—
Am nächst. Tag	Normal	—	—	Normal	—

Tabelle XVI.

Meerschweinchen. Calciumchlorid subcutan (5% — 3 × 1 ccm). Strychnin subcutan (0,1%).

Gewicht	260 g	230	240	250	270		400	350	300	340
Zeit	Kontrolle				Kontrolle	Zeit	Kontrolle			
11^h	—	0,1 $CaCl_2$	0,1 $CaCl_2$	0,1 $CaCl_2$	0,1 $CaCl_2$	10	—	0,1 $CaCl_2$	0,1 $CaCl_2$	0,1 $CaCl_2$
1	—	0,1 "	0,1 "	0,1 "	0,1 "	12	—	0,1 "	0,1 "	0,1 "
3^{15}	—	0,1 "	0,1 "	0,1 "	0,1 "	2^{15}	—	0,1 "	0,1 "	0,1 "
4	1 mg Str.	1 mg Str.	1 mg Str.	1 mg Str.	—	3	1 mg Str.	1 mg Str.	1 mg Str.	1 mg Str.
4^{10}	Zittern. Erregbarkeit gesteigert	Zittern. Erregbarkeit gesteigert	Zittern. Erregbarkeit gesteigert	Erregbarkeit gesteigert	Tier leicht träge	3^{10}	Erregbarkeit gesteigert	Zittern	Zittern	Zittern
						3^{12}	Krämpfe	Leichte Krämpfe	Krämpfe	Dasselbe
4^{15}	Starke allgemeine Krämpfe. Opisthotonus	Ziemlich starke Krämpfe. Opisthotonus	Starke Krämpfe. Opisthotonus Exitus letalis	Krämpfe. Opisthotonus	Dasselbe	3^{15}	Leichte Krämpfe	Starke allgemeine Krämpfe. Opisthotonus	Opisthotonus. Seitenlage	Krämpfe. Tier kann sitzen.
4^{20}	Dasselbe	Dasselbe	—	Dasselbe	—					
4^{30}	Lähmung	Lähmung	—	Krämpfe dauern. Trimus		3^{20}	Keine Krämpfe. Erregb. gest.	Dasselbe	Exitus letalis	Nur gesteigerte Erregbarkeit
4^{35}	Exitus letalis	Dasselbe	—	Dasselbe	—	3^{30}	Dasselbe	Lähmung. Exitus letalis	—	Erregbarkeit vermindert
4^{45}	—	Dasselbe	—	Exitus letalis	—					
5^{10}	—	Exitus letalis	—	—	—					
						3^{45}	Erregbarkeit vermindert	—	—	Dasselbe
						5	normal	—	—	normal

Generated on 2019-10-04 22:08 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Tabelle XVI (Fortsetzung).

Gewicht	280 g	400	390	400	380	390	330
Zeit			Kontroll	Kontroll			
$10^{h\,30}$	0,2 $CaCl_2$	0,2 $CaCl_2$	—	0,2 $CaCl_2$	0,2 $CaCl_2$	0,2 $CaCl_2$	0,2 $CaCl_2$
12^{30}	0,2 "	0,2 "	—	0,2 "	0,2 "	0,2 "	0,2 "
2^{30}	0,2 "	0,2 "	—	0,2 "	0,2 "	0,2 "	0,2 "
3	1 mg Str.	1 mg Str.	1 mg Str.	—	1 mg Str.	1 mg Str.	2 mg Str.
3^{10}	Zittern. Erregbarkeit gesteigert	Zittern. Erregbarkeit gesteigert	Erregbarkeit gesteigert	Träge	Erregbarkeit etwas gesteigert. Zittern		Erregbarkeit gesteigert. Keine Krämpfe
3^{12}	—	Dasselbe	—	"	Dasselbe		—
3^{15}	Tiere können laufen		Krampfanfall	"	Nur gesteigerte Erregbarkeit. Keine Krämpfe		Krampfanfall. Opisthotonus
3^{20}	Erregbarkeit etwas gesteigert. Tiere laufen		Liegt mit gespreizten Beinen	"	Dasselbe		Seitenlage
3^{30}	Erregbarkeit vermindert		Krämpfe dauern	"	Erregbarkeit vermindert		Krämpfe dauern
4	Erregbarkeit normal. Laufen lebhaft		Dasselbe Erregbarkeit gesteigert	"	Erregbarkeit fast normal		Lähmung. Exitus letalis
4^{30}	Erregbarkeit normal		Erregbarkeit vermindert	"	Erregbarkeit normal		—
am nächsten Tag	Sehr träge	Exitus letalis	normal	Exitus letalis	Tier sehr träge	Tier tot	—

Wir sehen, daß die Dosen von 1 × 0,1 g Calciumchlorid gegen 1 mg Strychnin nicht schützen konnten. Auch größere Mengen von 3 mal 2stündlich 0,1 g Calciumchlorid waren wirkungslos (Tabelle XVI siehe S. 160 und 161).

Wir versuchten die Calciumgaben noch zu vergrößern, aber größere Quantitäten erwiesen sich bereits als lebensgefährlich. Dafür folgende Beispiele (Tabelle XVII).

Tabelle XVII.

Meerschweinchen. Calciumchlorid 0,3 subcutan (5% — 6 ccm) 3 mal 2stündlich. Strychnin subcutan.

Gewicht	450 g	450
10^h	0,3 $CaCl_2$	0,3 $CaCl_2$
12^h	0,3 „	0,3 „
2^{15}	0,3 „	Exitus letalis
2^{45}	1 mg Str.	—
2^{55}	Zittern; Erregbarkeit gesteigert	—
3^{05}	leichte Krämpfe; sitzt mit gespreizten Beinen	—
3^{30}	dasselbe	—
4^{00}	Exitus letalis	—

Auf Grund dieser Versuche müssen wir sagen, daß Calciumchlorid die reflexübertragenden Apparate im Rückenmark bei Meerschweinchen nicht beeinflußt.

Wir gehen nun zum Studium von Calciumlactat über. Die ersten Versuche wurden auch an Meerschweinchen gemacht (siehe Tabelle XVIII S. 163).

Alle 3 Kontrolltiere bekamen typische Krämpfe, 2 Tiere, die nur Calciumlactat erhalten hatten, gingen am nächsten Tage zugrunde, was dafür spricht, daß die angewandten Gaben maximale waren. Von 9 Tieren, die mit Calciumlactat vorbehandelt waren, hatten 6 Tiere nach der Injektion von Strychnin sehr abgeschwächte Krampfanfälle und 3 ganz typische Strychninkrämpfe.

Parallele Versuche wurden mit Natriumlactat angestellt (siehe Tabelle XIX S. 164).

Bei diesen Versuchen waren die Resultate ganz negativ: Natriumlactat schützt gegen Strychninkrämpfe gar nicht. Daraus wäre zu folgern, daß bei den früheren Versuchen die abschwächende Wirkung nicht dem Lactat, sondern ausschließlich den Calciumionen zuzuschreiben war. Aber wir wissen, daß Kalk auf die Gefäße abdichtend wirken kann (R. Chiari u. H. Januschke[7]). Es erschien daher möglich,

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:08 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v / Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle XVIII.

Meerschweinchen. Calciumlactat subcutan (10% Lösung) 3mal 2stündlich. Strychnin subcutan.

Gewicht	250 g	280	250	200	250	350	270	360
Zeit	Kontrolle	Kontrolle				Kontrolle		
$10^{h\,30}$ 12^{30} 2^{30}	— — —	0,2 Calc. lact. 0,2 " " 0,2 " "	0,2 Calc. lact. 0,2 " " 0,2 " "	0,2 Calc. lact. 0,2 " " 0,2 " "	0,2 Calc. lact. 0,2 " " 0,2 " "	— — —	0,2 Calc. lact. 0,2 " " 0,2 " "	0,2 Calc. lact. 0,2 " " 0,2 " "
3^{00}	1 mg Str.	—	1 mg Str.	1 mg Str.		1 mg Str.	1 mg Str.	1 mg Str.
3^{10}	Zittern, Erregbarkeit gesteigert	Tier matt, aber kann laufen	Sitzt ruhig, Zittern	Tiere zittern ein wenig		Zittern	Allgemeine Krämpfe, Seitenlage	Erregbarkeit gesteigert, keine Krämpfe
3^{12}	Krämpfe, Opisthotonus		—	Erregbarkeit etwas gesteigert		Starke allg. Krämpfe		
3^{15}	Seitenlage, Trismus	dasselbe	Erregbarkeit etwas gesteigert, aber keine Krämpfe	Erregbarkeit gesteigert, keine allgem. Krämpfe		dasselbe	Krämpfe dauern, Opisthotonus	Starke allgem. Krämpfe, Seitenlage
3^{20}	dasselbe					Lähmung	Lähmung	
3^{30}	Krämpfe dauern		Erregbarkeit vermindert	Erregbarkeit vermindert		Exitus letalis	—	Exitus letalis
4^{00}	Lähmung	dasselbe	Träge	Erregbarkeit normal			Exitus letalis	
4^{30}	Exitus letalis		Normal	Tiere träge				

Tabelle XIX.

Meerschweinchen. Natriumlactat subcutan 3 mal (7% — 2 ccm) 2stündlich. Strychnin subcutan (1‰ Lös. — 1 ccm).

Gewicht	380 g	370	320	300	300	250	260	370	330
Zeit	Kontrolle								
12^h	—	0,14 Natr. l.	0,14 Natr. l.	0,14 Natr. l.	0,14 Natr. l.	0,14 Natr. l.	0,14 Natr. l.	0,14 Natr. l.	0,14 Natr. l.
2	—	0,14 „ „	0,14 „ „	0,14 „ „	0,14 „ „	0,14 „ „	0,14 „ „	0,14 „ „	0,14 „ „
3	—	0,14 „ „	0,14 „ „	0,14 „ „	0,14 „ „	0,14 „ „	0,14 „ „	0,14 „ „	0,14 „ „
4^{30}	1 mg Str.	1 mg Str.	1 mg Str.	1 mg Str.	—	—	1 mg Str.	1 mg Str.	1 mg Str.
4^{40}	Erregbarkeit gesteigert			Krampfanfall	normal	träge	Krampfanfall Opisthotonus	Leichtes Zittern	Einzelne Zuckungen
4^{45}	Krampfanfall Opisthotonus	Krämpfe starke	Krämpfe Opisthotonus	Opisthotonus Exitus letalis	—	—	Krämpfe Lähmung	Krampfanfall Seitenlage	Krampfanfall Seitenlage
5	Krämpfe dauern	Krämpfe dauern, aber kann sitzen	Seitenlage	—	normal	träge	Exitus letalis	Krämpfe dauern	Lähmung Exitus letalis
5^{10}	Lähmung	Erregbarkeit vermindert	dasselbe	—	—	—	—	Erregbarkeit vermindert, kann sitzen	—
5^{12}	Tier tot	—	Lähmung	—	—	—	—	—	—
5^{20}	—	dasselbe	Exitus letalis	—	—	—	—	Erregbarkeit vermindert deutlich,	—
5^{30}	—	Erregbarkeit fast normal	—	—	—	—	—	läuft	—
Am nächst. Tag	—	normal	—	—	normal	normal	—	normal	—

daß die Milderung der Strychninkrämpfe in einem Teil der Fälle durch verminderte Strychninresorption aus der Subcutis bedingt war. Um dies zu entscheiden injizierten wir Strychnin intravenös (siehe Tabelle XX).

Tabelle XX.

Meerschweinchen. Calciumlactat subcutan 3mal 2stündlich 0,2 (2 ccm 10% Lösung). Strychnin nitr. intravenös (1‰ — 0,05 ∾ 0,075 mg).

Gewicht	270 g	220	320	340	250	250
10h 12 2	0,2 Calc. lact. 0,2 „ „ 0,2 „ „	0,2 Calc. lact. 0,2 „ „ 0,2 „ „	0,2 Calc. lact. 0,2 „ „ 0,2 „ „	0,2 Calc. lact. 0,2 „ „ 0,2 „ „	0,2 Calc. lact. 0,2 „ „ 0,2 „ „	— — —
2^{30}	0,075 mg Str. Leichter Krampfanfall	0,05 mg Str. Erregbarkeit gesteigert Keine Krämpfe	0,1 mg Str. Sehr starke Krämpfe und Opisthotonus	0,075 mg Str. Erregbarkeit gesteigert Keine Krämpfe	0,05 mg Str. Keine Krämpfe	0,07 mg Str. Typischer Krampfanfall

Gewicht	250 g	250	250	250	310	250
10h 12 2	0,2 Calc. lact. 0,2 „ „ 0,2 „ „	0,2 Calc. lact. 0,2 „ „ 0,2 „ „	0,2 Calc. lact. 0,2 „ „ 0,2 „ „	— — —	— — —	— — —
2^{30}	0,075 mg Str. Starke allgemeine Krämpfe	0,075 mg Str. Starke allgemeine Krämpfe	0,075 mg Str. Starke allgemeine Krämpfe	0,05 mg Str. Nur einzelne Zuckungen Keine allgemeine Krämpfe	0,05 mg Str. Kein Effekt	0,1 mg Str. Starke allgemeine Krämpfe Opisthotonus

Bei diesen Versuchen bekamen wir negative Resultate. Bei der Anwendung einer sicher krampferregenden Gabe (0,075 mg Strychnin intravenös) konnte Calciumlactat nicht gegen Strychninkrämpfe schützen (außer in einem Fall; individuelle Schwankung?). Ganz negativen Erfolg ergaben auch die Versuche an Kaninchen (siehe Tabelle XXI).

Tabelle XXI.

Kaninchen. Calciumlactat subcutan (10%—5 ccm). Strychnin intravenös (0,1%).

Gewicht	850 g	1300	1200	850	850
11h 1 3	0,5 Calc. lact. 0,5 „ „ 0,5 „ „	0,5 Calc. lact. 0,5 „ „ 0,5 „ „	0,5 Calc. lact. 0,5 „ „ 0,5 „ „	— — —	— — —
3^{30}	0,3 mg Str. Starke allgemeine Krämpfe Opisthotonus	0,4 mg Str. Starke allgemeine Krämpfe Opisthotonus	0,5 mg Str. Starke allgemeine Krämpfe Opisthotonus	0,5 mg Str. Starke allgemeine Krämpfe	0,3 mg Str. Keine Krämpfe nach d. Injekt. noch 0,2 mg Str. Starke Krämpfe

Auf Grund dieser Beobachtungen können wir sagen, daß auch Calciumlactat auf die sensiblen Zentren der Reflexbögen im Rückenmark nicht hemmend einwirkt.

Betrachten wir nun die Resultate der Versuche mit Calciumbromid. Um die Möglichkeit der unvollständigen Resorption zu vermeiden, wandten wir Strychnin nur intravenös an.

Tabelle XXII.

Meerschweinchen. Calciumbromid subcutan (10% — 2 ccm) 3 mal 2 stündlich. Strychnin intravenös (0,1%).

Gewicht	260 g	250	280	280	260
Zeit	Kontrolle				
10^h	—	0,2 $CaBr_2$	0,2 $CaBr_2$	0,2 $CaBr_2$	0,2 $CaBr_2$
12	—	0,2 „	0,2 „	0,2 „	0,2 „
2	—	0,2 „	0,2 „	0,2 „	0,2 „
	Alle Tiere etwas träge				
2^{30}	0,07 mg Str. Typische Krampfanfälle	0,07 mg Str. Keine Krämpfe, nur gesteigerte Erregbarkeit	0,07 mg Str. Keine Krämpfe. Erregbarkeit gesteigert	0,1 mg Str. Sehr starke allgemeine Krämpfe	0,07 mg Str. Keine Krämpfe. Erregbarkeit gesteigert

Hier sehen wir (Tabelle XXII), daß Calciumbromid gegen Strychninkrämpfe ziemlich gut schützt, da alle 3 Tiere nach der Injektion von Strychnin nur gesteigerte Erregbarkeit, aber keine Krämpfe zeigten und erst auf die Dosen von 0,1 mg Strychnin mit Krämpfen reagierten.

Diese Versuche wurden mit Natriumbromid wiederholt. (Tabelle XXIII.)

Tabelle XXIII.

Meerschweinchen. Natriumbromid subcutan (14%) 3 mal 2 stündlich. Strychnin intravenös.

Gewicht	250 g	250	250	250	250
10^h	0,28 NaBr	0,28 NaBr	0,28 NaBr	0,28 NaBr	0,28 NaBr
12	0,28 „	0,28 „	0,28 „	0,28 „	0,28 „
2	0,28 „	0,28 „	0,28 „	0,28 „	0,28 „
2^{30}	0,07 mg Str. Erregbarkeit gesteigert. Keine Krämpfe	0,07 mg Str. Erregbarkeit gesteigert. Keine allgem. Krämpfe	0,07 mg Str. Keine allgemeinen Krämpfe	0,07 mg Str. Erregbarkeit gesteigert. Keine Krämpfe	0,07 mg Str. Starke allgemeine Krämpfe. Opisthotonus

Bei Anwendung von Natriumbromid wurden also dieselben günstigen Resultate erzielt, wie mit Calciumbromid. Es unterliegt des-

Digitized by Google Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:08 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v / Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

halb keinem Zweifel, daß man die günstige Wirkung von Calciumbromid den Bromionen zuschreiben muß. Wir wiederholten diese Versuche auch bei Kaninchen (siehe Tabelle XXIV und XXV).

Tabelle XXIV.

Kaninchen. Calciumbromid subcutan 3mal (10% — 4 ccm) 2stündlich. Srychnin intravenös.

Gewicht	1370 g	1700	1420	1150	900	950	1500
	Kontrolle						
10^h	—	0,4 $CaBr_2$	0,4 $CaBr_2$	0,4 $CaBr_2$	0,5 $CaBr_2$	0,5 $CaBr_2$	0,5 $CaBr_2$
12	—	0,4 „	0,4 „	0,4 „	0,5 „	0,5 „	0,5 „
2	—	0,4 „	0,4 „	0,4 „	0,5 „	0,5 „	0,5 „
2^{30} sofort	0,5 mg Str. Starke Krämpfe Opisthot. Seitenlage	0,5 mg Str. Starke allg. Krämpfe. Seitenlage.	0,5 mg Str. (aber nicht alles intrav.)	0,5 mg Str. Krampfanfall	0,4 mg Str. Krampfanfall. Opisthoton.	0,5 mg Str. Allgemeine Krämpfe. Opisthoton.	0,5 mg Str. Opisthot. Krämpfe
2^{37}	Exitus letalis	Opisthot.	Erregb. gesteig. Keine Krämpfe	Krämpfe dauern. Opisthotonus	Exitus letalis	Krämpfe dauern	Exitus letalis
2^{45}	—	Krämpfe dauern	Krampfanfall	Erregbarkeit weniger	—	Lähmung	—
3	—	Keine Krämpfe, nur Erregb. gesteigert	Nur Übererregbarkeit	—	—	Exitus letalis	—
4	—	Erregbark. vermindert	Erregbark. vermindert	Erregbark. vermindert	—	—	—
Am nächst. Tag	—	Tier etwas träge	Träge	Träge	—	—	—

Tabelle XXV.

Kaninchen. Natriumbromid subcutan 3mal 2stündlich (14%). Strychnin intravenös.

Gewicht	1370 g	1430	1450	1500
	Kontrolle			
$10^{h\,30}$	—	—	0,56 NaBr	0,56 NaBr
12^{30}	—	—	0,56 „	0,56 „
2^{30}	—	—	0,56 „	0,56 „
3 sofort	0,5 mg Str. Krampfanfall Opisthotonus, Seitenlage	0,5 mg Str. Starke Krämpfe Opisthotonus	0,5 mg Str. Krämpfe, Opisthotonus	0,5 mg Str. Krampfanfall Opisthotonus
3^5	Exitus letalis	Exitus	—	Exitus letalis
3^7	—	—	Exitus letalis	—
3^{10}	—	—	—	—

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-10-04 22:08 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle XXV (Fortsetzung).

Gewicht	1300 g	1100	900	1350
	Kontrolle			
$10^{h\,30}$	0,56 NaBr	0,7 NaBr	0,7 NaBr	0,7 NaBr
12^{30}	0,56 „	0,7 „	0,7 „	0,7 „
2^{30}	0,56 „	0,7 „	0,7 „	0,7 „
3 sofort	0,5 mg Str. Krampfanfall Opisthotonus	0,5 mg Str. Erregbarkeit gesteigert	0,4 mg Str. (Nicht alles intravenös — Zufall)	0,5 mg Str. Opisthotonus
3^{5}	Exitus letalis	Krampfanfall Opisthotonus	Keine Krämpfe Erregb. gest.	Exitus letalis
3^{7}	—	—	—	—
3^{10}	—	Erregb. gest. Kann laufen	Keine Krämpfe	—

Betrachten wir diese zwei Tabellen, so sehen wir, daß bei Kaninchen weder Bromcalcium noch Bromnatrium einen günstigen Einfluß auf die Strychninkrämpfe ausüben. In vollkommener Übereinstimmung damit stehen auch die Resultate der chronischen Fütterung (Tabelle XXVI).

Tabelle XXVI.

Kaninchen. Natriumbromid — alltägliche Fütterung per Schlundsonde. Strychnin intravenös.

Gewicht	1200 g	1400	1150	1200
21. IV.	2 g NaBr	2 g NaBr	2 g NaBr	2 g NaBr
22. IV.	2 g „	2 g „	2 g „	2 g „
23. IV.	2 g „	2 g „	2 g „	2 g „
24. IV.	2 g „	2 g „	3 g „	2 g „
25. IV.	2 g „	—	—	—
	0,5 mg Str.	0,5 mg Str.	0,5 mg Str.	0,5 mg Str.
nach 2′	Krämpfe, Opisthotonus	Krämpfe	Opisthotonus	Seitenlage
10′	Erregbarkeit gesteigert, Krämpfe	dasselbe	dasselbe	dasselbe
20′	Erregbarkeit vermindert	Nur Übererregbarkeit		
30′	Erregbarkeit normal	Erregbarkeit fast normal		

Resümieren wir alle Daten der einzelnen Versuche, so müssen wir sagen, daß Calciumionen auf die reflexübertragenden Apparate des Rückenmarks nicht wirkt, d. h. sie nicht lähmt. Die Bromionen

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:08 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

dagegen sind imstande, eine lähmende Wirkung auszuüben, aber nur bei Meerschweinchen.

Die Versuche, die Physostigminerregung der motorischen Nervenendigungen in der Skelettmuskulatur von Meerschweinchen und Kaninchen mittels Calciumchlorid, -lactat oder -bromid zu hemmen, fielen durchwegs negativ aus (siehe Tabellen XXVII, XXVIII und XXIX).

Tabelle XXVII.

Meerschweinchen. Calciumlactat subcutan (10% — 2 ccm) Physostigmin salicyl. intravenös. (0,3 mg — 1‰).

Gewicht	230 g	230	250	250	250
10^h	—	0,2 Calc. lact.	0,2 Calc. lact.	0,2 Calc. lact.	0,2 Calc. lact.
12	—	0,2 „ „	0,2 „ „	0,2 „ „	0,2 „ „
2	—	0,2 „ „	0,2 „ „	0,2 „ „	0,2 „ „
2^{30}	0,3 Phys.	0,3 Phys.	0,3 Phys.	0,3 Phys.	0,3 Phys.
2^{35}	Allgem. Schütteln, einzelne Zukkungen des Gesichts	Kein allgem. Schütteln, Lähmung	Kein Zittern, Tier liegt mit gespreizten Beinen	Tier liegt in paretischem Zustand	Allgem. Schütteln, Krämpfe
2^{40}	Fibrill. Zukkungen des Gesichts und d. Extremitäten	Einz. Zukkungen des Gesichts und d. Extremitäten	Einz. fibrill. Zuckungen	Einzelne fibr. Zuckungen	Lähmung, Exitus
2^{45}	Dasselbe	Fibrill. Zuckungen	Fibrill. Zuck. dauern	Dasselbe	—
3^{00}	Nur einz. Zuckungen	Exitus letalis	Keine Zuckungen	—	—

Tabelle XXVIII.

Meerschweinchen. Calciumbromid und Natriumbromid subcutan. Physostigmin intraverös. (0,3 mg.)

Gewicht	250 g	250	250	250	250
10^h	—	0,2 $CaBr_2$	0,2 $CaBr_2$	0,28 NaBr	0,28 NaBr
12	—	0,2 „	0,2 „	0,28 „	0,28 „
2	—	0,2 „	0,2 „	0,28 „	0,28 „

Generated on 2019-10-04 22:08 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Tabelle XXVIII (Fortsetzung).

Gewicht	250 g	250	250	250	250
2^{30}	0,3 Phys.	0,3 Phys.	0,3 Phys.	0,3 Phys.	0,3 Phys.
2^{35}	Starke allgm. Krämpfe, Zittern	Einz. fibrill. Zuckungen. d. Extremitäten	Fibrilläre Zuckungen einz. Muskeln	Fibrilläre Zuckung der Extremitäten, kein Zittern	
2^{45}	Starke fibrill. Zuckungen	Dasselbe	Dasselbe	Fibrill. Zuckungen dauern	
3^{00}	Einz. Zuck.	Keine Zuckungen		Keine Zuckungen	

Wir sehen, daß weder Calciumionen noch Bromionen die fibrillären Zuckungen nach intravenöser Physostigmininjektion hemmen.

An der Hand aller dieser Untersuchungen kommen wir zu dem Schlusse, daß die Calciumionen allein auf die untersuchten motorischen Nervenzentren in Großhirn, Medulla oblongata und Rückenmark sowie auf die cerebrospinalen Nervenendigungen nicht hemmend einwirken oder daß wenigstens ihre beruhigende Wirkung so schwach ist, daß sie ganz unmöglich als Antagonisten der genannten Krampfgifte betrachtet werden können.

Wir gehen nun zu einer anderen Frage über, nämlich zu den Angriffspunkten der Bromionen im Nervensystem. Damit beschäftigten sich bereits H. Januschke und J. Inaba[8]) sowie A. Hirsch und H. Januschke[9]), aber ihre Untersuchungen sind in dieser Richtung noch erweiterungsfähig. Auf Grund unserer Beobachtungen ergibt sich, daß die krampfstillende Wirkung der Bromionen im akuten Versuch sich auf motorische Zentren des Großhirns erstreckt (Cocainklonus) und auf solche der Medulla oblongata (Campherzentren); hingegen nicht auf Zentren des Muskeltonus im Hirnstamm (Cocaintonus), auf motorische Zentren im Rückenmark (Pikrotoxinklonus), auf die sensiblen Zentren der Reflexbögen (Strychnintetanus) und auch nicht auf die motorischen Nervenendigungen der Skelettmuskulatur (Physostigminzuckungen). Eine Ausnahme scheinen die Reflexzentren im Rückenmark der Meerschweinchen zu bilden, welche durch akute Bromwirkung beruhigt werden.

Bei chronischer Darreichung erstreckt sich die hemmende Wirkung der Bromionen tiefer herab, auch auf die Pikrotoxinzentren im Rückenmark der Kaninchen (A. Hirsch und H. Januschke).

Solche vergleichende Anhaltspunkte erscheinen mit Rücksicht auf die Brombehandlung nervöser Reizzustände bei Menschen erwünscht.

Eine Überlegenheit des Bromcalciums über das Bromnatrium, welche aus den eingangs zitierten klinischen Beobachtungen hervor-

Generated on 2019-10-04 22:08 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Tabelle XXIX.

Kaninchen. Calciumbromid, Natriumbromid, Calciumlactat, Calciumchlorid subcutan. Physostigmin intravenös. (0,5 mg.)

Gewicht	900 g	100	850	800	850	1050	1000	950
10^h 12 2	— — —	— — —	0,4 $CaBr_2$ 0,4 „ 0,4 „	0,4 $CaBr_2$ 0,4 „ 0,4 „	0,56 NaBr 0,56 „ 0,56 „	0,4 Calc. lact. 0,4 „ „ 0,4 „ „	0,4 Calc. lact. 0,4 „ „ 0,4 „ „	0,2 $CaCl_2$ 0,2 „ 0,2 „
2^{30}	0,5 Phys.	0,5 Phys.	0,5 Phys.	0,5 Phys.	0,5 Phys.	0,5 Phys.	0,5 Phys.	0,5 Phys.
2^{35}	Zittern. Zuck. des Gesichts	Zittern	Sitzt mit gespreizten Beinen	Sitzt mit gespreizt. Beinen Kein Zittern	Kein Zittern	Kein Zittern. Ziemlich starke fibrilläre Zuckungen		Zittern und starke fibrill. Zuckung
2^{40}	Fibr. Zuckung. des Gesichts und der Extremitäten	Fibrilläre Zuckungen	Einz. fibrill. Zuckungen der Extrem.	Fibrilläre Zuckungen	Fibrilläre Zuckung der Extremität	Zuckungen dauern		Dasselbe
2^{45}	Zittern. Einzelne Zuck.	Einzelne Zuckungen	Einz. Zuck. dauern	Zuckungen dauern	Dasselbe	Fibrilläre Zuckungen nur in Gesichtsmuskeln		Fibrill. Zuck. dauern
3^{00}	Bisweilen einzelne Zuck.	Keine Zuckungen	Nur einzelne Zuckungen. Tier träge	Tier träge. Keine Zuckungen	Nur einzelne Zuckungen. Tier träge	Bisweilen einzelne Zuckungen		Nur einzelne Zuckungen.

Generated on 2019-10-04 22:08 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

zugehen schien, konnten wir bezüglich der Angriffspunkte nicht nachweisen. Es war indes noch möglich, daß Bromcalcium die gleichen motorischen Zentren quantitativ stärker und anhaltender beruhigt als Bromnatrium. Als Krampfgift zu dieser Entscheidung benutzten wir den Campher.

Bei unseren ersten Versuchen wurden die Bromide subcutan angewandt (3 mal zweistündlich) (siehe Tabelle XXX).

Tabelle XXX.

Kaninchen. Calciumbromid und Natriumbromid subcutan. Campher intravenös.

Gewicht	1200 g	1800	850	750	800
10^h	0,1 $CaBr_2$	0,2 $CaBr_2$	0,1 $CaBr_2$	0,2 $CaBr_2$	0,3 $CaBr_2$
12	0,1 „	0,2 „	0,1 „	0,2 „	0,3 „
2	0,1 „	0,2 „	0,1 „	0,2 „	0,3 „
2^{30}	Alle Tiere 10 ccm Campher				
	Dyspnöe. Keine Krämpfe	Zuckungen d. Gesichts. Leichter Opisthotonus	Typische Krampfanfälle	Zuckungen d. Gesichts. Keine allgem. Krämpfe	Keine Erscheinungen

Gewicht	1250 g	1250	1450	1000	900
10^h	0,14 NaBr	0,14 NaBr	0,28 NaBr	0,42 NaBr	—
12	0,14 „	0,14 „	0,28 „	0,42 „	—
2	0,14 „	0,14 „	0,28 „	0,42 „	—
2^{30}	Alle Tiere 10 ccm Campher				
	Typische Krampfanfälle	Abgeschwächte Krampfanfälle	Zuckungen d. Gesichts. Kein Opisthotonus	Keine Erscheinungen	Typische Krampfanfälle

Diese Versuche zeigen, daß Dosen von 0,2 g Calciumbromid hinreichend sind, um die Tiere gegen Krämpfe zu schützen (einmal schon bei der Gabe 0,1 g); ebenso sind auch für Bromnatrium äquivalente Dosen von 0,28 g ganz genügend. Bei diesem Versuche konnten wir keinen Unterschied in der Wirkungsstärke bemerken. Die folgenden Versuche wurden mit intravenöser Injektion der Bromide angestellt. Es zeigte sich ganz deutlich, daß die Bromide ihre schützende Wirkung schon nach 15 Minuten ausüben (siehe Tabelle XXXI).

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:08 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle XXXI.

Kaninchen. Calcium intravenös (mit H_2O bis 10 ccm).
Campher intravenös.

Gewicht	1200 g	850	1450	1100	1000	900
Nach 15′	0,85 $CaBr_2$ 10 ccm Campher Keine Krämpfe	0,2 $CaBr_2$ 10 ccm Campher Zuckungen des Gesichts Kein Opisthotonus	0,1 $CaBr_2$ 10 ccm Campher Einzelne Zuckungen des Gesichts	0,42 NaBr 10 ccm Campher stärkere Zuckungen Leichter Opisthotonus	0,28 NaBr 10 ccm Campher Abgeschw. Krampfanfall	0,14 NaBr 10 ccm Campher Typischer Krampfanfall
Gewicht	1100 g	1400	950	1450	1300	1500
Nach 15′	0,4 $CaCl_2$ 10 ccm Campher Typischer Krampfanfall	0,2 $CaBr_2$ 10 ccm Campher Zuckungen des Gesichts Kein Opisthotonus	0,1 $CaBr_2$ 10 ccm Campher Einzelne Zuckungen des Gesichts Kein Opisthotonus	0,28 NaBr 10 ccm Campher Keine Erscheinungen	0,14 NaBr 10 ccm Campher Typischer Krampfanfall	0,4 $CaCl_2$ 10 ccm Campher Typischer Krampfanfall

Vergleichen wir die Ergebnisse der Versuche, so sehen wir, daß bei Tieren die mit Bromcalcium vorbehandelt waren, die Gaben von 0,1 g das Tier schützen konnten (nur in einem Falle mit 0,2 g bemerkten wir einen abgeschwächten Krampfanfall), während bei den Tieren, die Bromnatrium erhalten hatten, die äquivalenten Dosen von 0,14 nicht schützten und erst die Gaben von 0,28 g und mehr die Krämpfe abschwächten. Wir hätten den Eindruck gewinnen können, daß Bromcalcium besser wirkt, als Bromnatrium. Um diese Beobachtung zu kontrollieren, führten wir verschiedenen Kaninchen von ca. 1 kg Gewicht gleiche Mengen der Bromide intravenös ein, und injizierten nach 15, 30, 45 und 60 Minuten ebenfalls intravenös Ringer-Campherlösung (Tabelle XXXII und XXXIII).

Tabelle XXXII.

Kaninchen. Calciumbromid (0,2 g in 10 ccm Wasser) intravenös.
Campher intravenös (10 ccm).

Gewicht	1000 g	800	900	1000
	0,2 $CaBr_2$ nach 15′	0,2 $CaBr_2$ nach 30′	0,2 $CaBr_2$ nach 45′	0,2 $CaBr_2$ nach 60′
	10 ccm Campher Zuck. d. Gesichts. Leicht. Opisthot.	10 ccm Campher Zuckungen. Leicht. Opisthot.	10 ccm Campher Starke Zuckung. Leicht. Opisthot.	10 ccm Campher Starke Zuckung. Leicht. Opisthot.

Generated on 2019-10-04 22:08 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Tabelle XXXII (Fortsetzung).

Gewicht	850 g	1600	1550	1630
	0,2 $CaBr_2$ nach 15′	0,2 $CaBr_2$ nach 30′	0.2 $CaBr_2$ nach 45′	0,2 $CaBr_2$ nach 60′
	10 ccm Campher Keine Erscheinungen	15 ccm Campher Zuck. d. Gesichts. Leicht. Opisthot.	15 ccm Campher Keine Erscheinungen	15 ccm Campher Zuck. d. Gesichts. Leicht. Opisthot.

Tabelle XXXIII.

Kaninchen. Natriumbromid intravenös (0,28 g in 10 ccm Wasser). Campher intravenös (10 ccm).

Gewicht	1000 g	1060	870	1050
	0,28 NaBr nach 15′	0,28 NaBr nach 30′	0,28 NaBr nach 45′	0,28 NaBr nach 60′
	10 ccm Campher Leichte Zuckungen	10 ccm Campher Leichte Zuckung. Kein Opisthot.	10 ccm Campher Starke Zuckung. Leicht. Opisthot.	10 ccm Campher Typischer Krampfanfall
Gewicht	700 g	1750	1800	1550
	0,28 NaBr nach 15′	0,28 NaBr nach 30′	0,28 NaBr nach 45′	0,28 NaBr nach 60′
	10 ccm Campher Nur leichte Zuckungen	15 ccm Campher Dyspnöe. Zuckungen	15 ccm Campher Starke Zuckung. Opisthotonus	15 ccm Campher Starke Zuckung. Opisthotonus

Dabei zeigte es sich, daß, abgesehen von einzelnen individuellen Schwankungen, im allgemeinen ein wesentlicher Unterschied zwischen Bromcalcium und Bromnatrium in Intensität, Verlauf und Dauer des Krampfschutzes nicht besteht (s. Fig. 1 und 2).

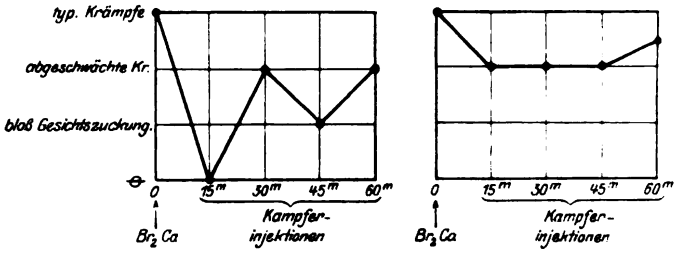
Unsere Tierversuche haben also bisher keine Analogie zu den klinischen Beobachtungen geliefert, daß zur Unterdrückung epileptiformer Krämpfe die Kombination von Bromionen und Calciumionen den Bromionen allein überlegen sei. Die geschilderten Experimente erschöpfen aber die Erklärungsmöglichkeiten noch nicht. Eine chronische Bromcalciumbehandlung kann vielleicht anders wirken als die akute. Fleischfressende Tierarten reagieren vielleicht anders auf eine Verschiebung der Kationen als Pflanzenfresser. Ferner ist es möglich, daß gerade solche Krampfzentren auf Calcium reagieren, deren Erregungsmittel (Ester der Morphinglykolsäure) wir nicht geprüft haben.

Die Aufgabe, solche und verwandte Fragen zu lösen, soll weiter verfolgt werden.

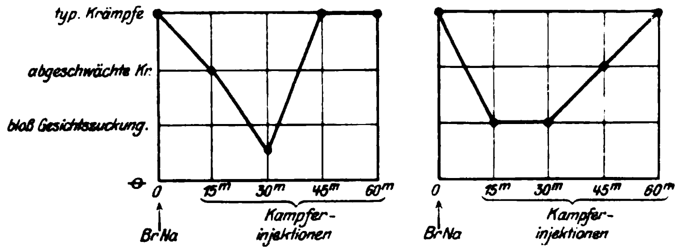
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:08 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Die vorstehenden Untersuchungen an Meerschweinchen und Kaninchen haben also zu folgenden Ergebnissen geführt:

1. Calciumionen in hohen Dosen sind im akuten Versuch nicht fähig, die geprüften Krampfzentren in Großhirn, Medulla oblongata und Rückenmark oder die motorischen Nervenendigungen in der Skelettmuskulatur zu beruhigen.



a Fig. 1. b



a Fig. 2. b

(Die Campherinjektion nach 15, 30, 45 und 60 Minuten wurden an verschiedenen Tieren vorgenommen.)

2. Die Kombination von Calciumionen und Bromionen leistet im akuten Versuch nicht mehr als Brom allein: Die durch Bromcalcium beruhigten motorischen Nervenzentren sind dieselben wie bei Bromnatrium und Wirkungsgrad und Wirkungsdauer sind bei beiden Salzen identisch.

3. Angriffspunkte für die akute Bromwirkung sind gewisse motorische Zentren in Großhirn und Medulla oblongata, jedoch nicht die geprüften motorischen Zentren im Rückenmark oder die motorischen Nervenendigungen in der Skelettmuskulatur. Die sensiblen Zentren der Reflexbögen werden bei Meerschweinchen durch Bromionen beruhigt, bei Kaninchen hingegen nicht.

4. Bei den mit Kalksalzen vorbehandelten Meerschweinchen ist des öfteren eine Resorptionshemmung von subcutan injizierten Krampfgiften zu beobachten.

Generated on 2019-10-04 22:08 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Literaturverzeichnis.

1. Curschmann, H., Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk. **39**, 36. 1910 u. 1912.
2. Pribram, H., Prager med. Wochenschr. 1913, Nr. 33, S. 466.
3. Januschke, H., Therapeut. Monatsh. 1913, Nr. 11, S. 772.
4. Fuchs, A., Wiener klin. Wochenschr. 1910, Nr. 17, S. 613.
5. Leo, H., Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 13, S. 591.
6. Luchsinger, Archiv f. d. ges. Physiol. **16**, S. 532. 1878.
7. Chiari, R., und H. Januschke, Archiv f. experim. Path. u. Pharmakol. **65**, S. 120. 1911.
8. Januschke, H., und J. Inaba, Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. 1, 129. 1913.
9. Hirsch, A., und H. Januschke, Vgl. Therap. Monatsh. 1913, Nr. 11, S. 773.

Generated on 2019-10-04 22:08 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

(Aus der Kgl. Frauenklinik zu Halle a. S. [Direktor: Geh. Prof. Dr. J. Veit].)

Über Beeinflussung der Abderhaldenschen Reaktion durch Cholesterin.

Von

Dr. **Walther Lindemann.**

Assistent der Klinik.

Mit 1 Textfigur.

(*Eingegangen am 16. Juni 1914.*)

Es soll im folgenden kurz über eine Beeinflussung der Abderhaldenschen Schwangerschaftsdiagnose berichtet werden, die mir bei der Beschäftigung mit ihr aufgefallen ist.

Von jeher wurde bekanntlich vom Autor selbst sowohl wie von anderen damit Vertrauten die Forderung gestellt, das Blut zur Diagnose nüchtern zu entnehmen, da im Serum enthaltene chemische Substanzen die Reaktion hemmen könnten.

Ähnlich wie bei der Wassermannschen Reaktion scheinen nun unter diesen Stoffen die Fette und fettähnlichen Körper einen Einfluß auf den Ausfall der Reaktion auszuüben. Welche Stoffe aber hierbei speziell in Frage kommen, ist noch nicht näher bekannt.

Aus meinen Versuchen geht hervor, daß das Colesterin den Ausfall der Reaktion stark zu beeinflussen imstande ist, und zwar im Sinne einer Abschwächung bzw. vollständigen Aufhebung.

Zu den Untersuchungen wurde ich durch die Tatsache geführt, daß bei der Eklampsie der Ausfall der Schwangerschaftsreaktion nach Abderhalden oft schwach ist. Man hat deshalb schon daraus den Schluß gezogen, daß die Eklamptischen weniger Abwehrfermente infolge einer mangelhaften Anlage gegen das Placentareiweiß produzieren könnten (R. Freund).

Nun konnte ich aber früher durch quantitative Untersuchungen feststellen, daß bei dieser Krankheit das freie Cholesterin gegenüber dem Gesamtfett prävaliert. Die Cholesterinwerte im Gesamtblute der Eklampsie sind absolut und relativ erhöht. Daß diese im Gesamtblut gemachte Feststellung auch auf das Serum auszudehnen ist, beweist auch die von Herrmann und Neumann auffallend stark

Generated on 2019-10-04 22:08 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

gefundene Hager-Salkowski-Reaktion in demselben. Es besteht ferner, wie Zweifel festgestellt hat, bei Eklampsie eine Eindickung des Blutes und man beobachtet öfter Hämolyse in dem Serum bzw. Gallenfarbstoff — alles Umstände, die eine Cholesterinanreicherung des Serums bei Eklampsie zur Gewißheit machen müssen.

Es ist also möglich, daß der schwache Ausfall der Abderhaldenschen Reaktion bei dieser Krankheit durch das reichliche Vorhandensein dieses Körpers, sei es allein, sei es in Kombination mit anderen verursacht wird.

Wir wissen ferner, daß bei der normalen Gravidität gegen Ende, besonders im letzten Monat, die Abderhaldensche Reaktion schwächer ausfällt, und wie von einigen Autoren berichtet wird, sogar einmal negativ werden soll. Jedenfalls konnte ich die Feststellung machen, daß die Blaufärbung mit Ninhydrin gegen Ende der Schwangerschaft bedeutend abnimmt.

Durch Neumanns und Herrmanns sowie meine Untersuchungen ist nun nachgewiesen worden, daß je weiter die Schwangerschaft fortschreitet, ein um so größerer Gehalt des Blutes an Fett und fettähnlichen Körpern, der auch nüchtern in die Erscheinung tritt, allmählich zustande kommt.

Es ist anzunehmen, daß die auch hierbei eintretende Cholesterinvermehrung, die von mir im Gesamtblute nachgewiesen ist, für das Serum aber ebenfalls gilt, einen Einfluß auf den Ausfall der Diagnose ausübt.

Inwiefern nun das Cholesterin die Reaktion hemmen kann, ist eine nicht ohne weiteres zu entscheidende Frage.

Es sei daran erinnert, daß die Bedeutung der OH-Gruppe des Cholesterins für die Cobrahämolyse von Hausmann, E. Abderhalden und Le Count seinerzeit ausführlich erörtert worden ist.

Es ist ferner denkbar, daß die Fermentation selbst gehemmt wird; hier können als Parallele angeführt werden die in neuster Zeit angestellten Versuche über die Labung der Milch von Alois Kreidl und Lenz. Diese Autoren konnten nachweisen, daß eine Milch um so langsamer labt, je mehr Fett sie enthält. So gerann Magermilch mit Labferment versetzt um vieles eher als z. B. fette Vollmilch.

Es ist von den Autoren auf die Rolle des Cholesterins dabei nicht näher geachtet worden. Untersuchungen darüber wären aber interessant, denn wir wissen, daß Cholesterin sowohl in freier als in Esterform durch die Brustdrüse ausgeschieden wird.

Versuche. Es wurden sowohl Dialysier- als auch optische Versuche angestellt. Ich verwandte dazu eine von der Firma E. Merck mir zur Verfügung gestellte 0,3 proz. Cholesterinemulsion, die ich in der aus der

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:08 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

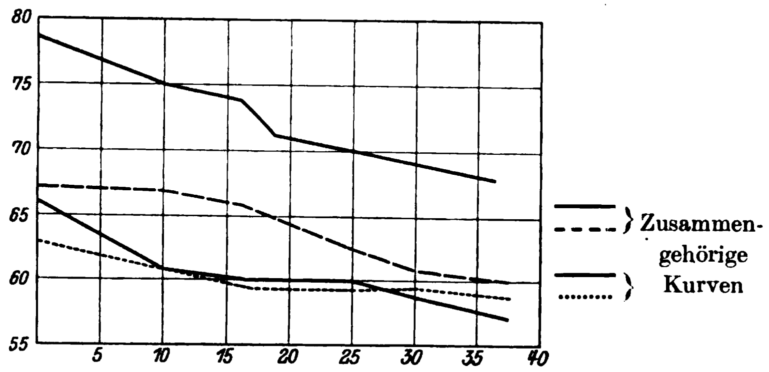
Tabelle zu ersichtigenden Menge dem Serum und der aseptischen Bedingungen zugesetzt habe.

Tabelle I.

	Serum + Placenta	Serum + Cholest. + Placenta	Zeit der Schwangerschaft
1	1 ccm ++	1,5 ccm —	IX Monat
2	1 „ +++	1,5 „ +	IX „
3	1 „ +++	1,5 „ —	VIII „
4	1 „ ++	1,5 „ —	IX „
5	1 „ ++	1,5 „ +	X „
6	1 „ +	1,5 „ —	X „

In 1.—4. betrug die zugesetzte Cholesterinemulsionsmenge 2 ccm zu 5 ccm Serum, in 5. und 6. 2 zu 6 ccm Serum.

Tabelle II. Optische Versuche.



Zur Verwendung kam 1 ccm Serum + 1 ccm Placentapepton, in dem punktierten Versuch: 0,9 Serum + 0,1 Cholesterinemulsion + 1 ccm Placentapepton.

Bei den optischen Versuchen konnte ich nur mit sehr kleinen zugesetzten Mengen der Cholesterinemulsion arbeiten, da sonst die Durchsichtigkeit des Gemisches sehr stark litt. Trotzdem ist aus den angeführten Kurven zu ersehen, daß eine Beeinflussung deutlich stattgefunden hat. Der Unterschied zwischen dem reinen Serum einerseits und dem mit der Cholesterinemulsion versetzten andererseits macht sich dadurch geltend, daß zunächst die Geschwindigkeit der Drehung in den ersten Stunden bei dem letzteren Serum eine geringere ist als bei dem ersteren. Die nach 48 Stunden schließlich gewonnene Totaldrehung der optischen Ebene differiert ebenfalls im erkennbaren Grenzen.

Obwohl die Zahl der Versuche eine kleine ist, genügt sie doch, um nachzuweisen, daß eine Beeinflussung der Abderhaldenschen

Generated on 2019-10-04 22:08 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Schwangerschaftsdiagnose durch das Cholesterin im Sinne einer Hemmung bzw. Aufhebung eintreten kann. Der theoretische Grund für die praktische Forderung, das Blut zur Anstellung der Reaktion nüchtern zu entnehmen, mag also mit darin begründet liegen, daß wir fast mit jeder Mahlzeit, besonders aber mit bluthaltigen Speisen mit Fleisch und Fett stets Cholesterin mit aufnehmen, welches dann im Serum in vermehrter Menge, wie schon von verschiedenen Autoren nachgewiesen ist, erscheint. Diese Fehlerquelle können wir also bequem vermeiden.

Bei der Gravidität, insbesondere aber bei Eklampsie, handelt es sich um bleibende Zustände und wir haben das vermehrte Cholesterin auch nüchtern in dem zu prüfenden Serum. Mit dieser „endogenen" Fehlerquelle müssen wir also bei auffallend schwachem Ausfall der Reaktion trotz peinlicher Beobachtung aller sonstigen Maßnahmen rechnen. Es ist möglich, daß trotz gewissenhafter Untersuchung mancher Autoren ein „Versager" so zustande gekommen ist.

Die Untersuchungen befaßten sich vorwiegend mit dem Cholesterin. Versuche mit anderen Fettkörpern sind bereits im Gange. Unter diesen scheint das Lecithin eine Hemmung der Reaktion nicht zu bewirken.

Generated on 2019-10-04 22:08 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Die traumatische Cutanreaktion.

Von

Prof. **C. v. Pirquet** in Wien.

(Aus der Universitätskinderklinik in Wien.)

Mit 14 Textfiguren.

(*Eingegangen am 22. Juni 1914.*)

Die kleine Verletzung der Haut, welche durch die Bohrung mit dem zur cutanen Tuberkulinreaktion benutzten Impfbohrer gesetzt wird, verursacht Entzündungserscheinungen, die nicht nur differentialdiagnostisch gegenüber der Tuberkulinreaktion, sondern auch vom Standpunkte der pathologischen Physiologie aus Interesse beanspruchen.

Ich hatte schon in einer früheren Arbeit (Klinische Studien über Vaccination und vaccinale Allergie, Wien, Deutike 1907, S. 10) diese Entzündungserscheinung als traumatische Reaktion bezeichnet und einer kurzen Besprechung unterzogen. In einer großen Versuchsreihe, die sich auf den zeitlichen Eintritt der cutanen Tuberkulinreaktion bezieht, war es jetzt für mich notwendig, die Reaktion der Haut auf konzentrierte Nährbouillon und auf den Impfeffekt als solchen scharf von der spezifischen Tuberkulinwirkung abzutrennen und ich mußte mich deshalb mit den einzelnen Phänomenen genauer befassen als bisher.

Zunächst wurde bei 13 Kindern, welche in Tuberkulinbehandlung standen, gleichzeitig mit der Tuberkulininjektion die Impfung mit unverdünntem Alttuberkulin, mit Alttuberkulinbouillon (unbewachsen) und endlich ohne Impfstoff ausgeführt.

Jede Impfstelle wurde 15 mal besichtigt und beschrieben, und zwar hauptsächlich innerhalb der ersten 14 Stunden nach der Impfung.

Die Ergebnisse an den Kontrollstellen, wo die trockene Impfung (Drehung des Impfbohrers unter leichtem Drucke) ausgeführt wurde, waren folgende:

Erklärung: Die Zahlen bedeuten den Durchmesser in Millimetern. Die Zeichen ⌒ ~ — oberhalb der Zahlen zeigen die Tastbarkeit des Impfeffektes an: deutlich, undeutlich, nicht tastbar; die Zeichen unterhalb der Zahlen ⌣ ~ — bedeuten die Hyperämie: deutlich, undeutlich, nicht gerötet. 0 ist ein Kratzeffekt ohne Reaktion

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:08 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Name	Nr.	Datum	45′	60′	75′	120′	150′	240′	Bemerkung., weiterer Ablauf
S., Josefine	127	29. 5.	5:4		3		0	0	Hohe Immunität gegen Tuberkulin nach längerer Tuberkulinkur.
	128	2. 6.		5		0		0	
	129	5. 6.		8:6		3		0	
D., Frieda	1522	29. 5.	8:5		8:5		0	0	Desgl.
	1523	2. 6.		3		0		0	
	1524	5. 6.		5:4		0		0	
K., Hermine	218	29. 5.	6		4:5		0	0	Desgl.
	219	2. 6.		3		0		0	
	220	5. 6.		4:6		0		0	
R., Wilma	4007	29. 5.	5		4		0	0	Starke Tuberkulinreaktion.
	4008	2. 6.		5		0		0	
	4009	5. 6.		4:3		2		0	
J., Genofeva	3906	29. 5.	7:10		5		0	0	3906. Nach 17 bis 24 Std. ist notiert: 2, 3, 3; sonst Null. Starke Tuberkulin-, mittelstarke Bouillonreaktion.
	3907	2. 6.		5		0		0	
	3908	5. 6.		6:4		0		0	
F., Karoline	4401	29. 5.	14:4		8:4		3	3	4401. Noch bis 24 Stunden wird 3 gemessen.
	4402	2. 6.		6:7		2		2	4402. Bis 6 Stunden 2.
	4403	5. 6.		2		0		0	Mittelstarke Tuberkulinreaktion.
W., Josef	2316	29. 5.	5:6		5		0	0	1316. Von 17 bis 24 Stunden notiert: 3, 3, 3:2.
	2317	2. 6.		6:4		0		0	
	2318	5. 6.		3		0		0	Mittelstarke Tuberkulinreaktion.
B., Marie	4104	29. 5.	5:4		6:4		4:3	4:2	4104. Bei 21 bis 24 Stunden notiert: 3:2. Sonst Null.
	4105	2. 6.		3:5		0		2	
	4106	5. 6.		5		0		0	Mittelstarke, späte Tuberkulinreaktion.
S., Heinrich	4306	29. 5.	5:7		4		0	0	4306. Nach 24 Stunden: 2.
	4307	2. 6.		5		0		0	Starke Tuberkulin- u. mittelstarke Bouillonreaktion.
	4308	5. 6.		4		0		0	

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-10-04 22:08 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Name	Nr.	Datum	45′	60′	75′	120′	150′	240′	Bemerkung., weiterer Ablauf
S., Rosa	3408	29. 5.	8:10		3		0	0	3408. 12 bis 17 Stunden ist notiert: 3. 21 u. 24 Std.: 3.
	3409	2. 6.		5:4		0		0	Starke Tuberkulin- u. Bouillonreaktion.
	3410	5. 6.		3		0		0	
M., Hermine	3111	29. 5.	4:5		5		0	0	Mittelstarke, späte Tuberkulinreaktion.
	3112	2. 6.		3		0		0	
	3113	5. 6.		3		0		0	
P., Anna	3508	29. 5.	4		3		0	0	Sehr starke Tuberkulin- und Bouillonreaktion.
	3509	2. 6.		5:6		0		0	
	3510	5. 6.		3		0		0	
Ch., Franz	2712	29. 5.	7		5		0	0	Starke Tuberkulin-, schwache Bouillonreaktion.
	2713	2. 6.		3		0		0	2712. Nach 25 Stunden ist notiert: 5:6; nach 32 Std.:
	2714	5. 6.		5:8		0		0	4:5; nach 48 Stunden: 0.

Besprechung: In dieser Versuchsreihe vom 19. 5. 14 wurden Messungen nach $^3/_4$, $^5/_4$, $2^1/_2$, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 17, 21, 24, 32, 48, 56 Stunden ausgeführt. An allen 15 Stellen zeigteen sich Reaktionen, von welchen 10 ihre größte Ausdehnung bei der Messung nach $^3/_4$ Stunden hatten und hierauf raschen Abfall zeigten. Bei einem Falle (1522) waren die Messungen nach $^3/_4$ und $^5/_4$ Stunden gleich hoch, bei zwei Fällen (4104 und 3111) war die Messung nach $^5/_4$ Stunden etwas höher.

Als Ausdehnung ist der Durchmesser in mm, bzw. das arithmetische Mittel von Längen- und Breitendurchmesser genannt, als Intensität wird Exsudation und Hyperämie in folgender Weise gerechnet:

Deutliche Tastbarkeit,	deutliche Rötung		=	8
„ „	undeutliche „		=	7
undeutliche „	deutliche „		=	6
deutliche „	keine „		=	5
keine „	deutliche „		=	4
undeutliche „	undeutliche „		=	3
„ „	keine „		=	2
keine „	undeutliche „		=	1

Maximum an Ausdehnung und Intensität bei 13 Versuchen:

Ausdehnung in mm	9	9	8,5	7	6,5	6	6	5,5	5	5	5	4,5	4
Intensität in Graden . . .	2	1	1	3	1	1	1	3	1	3	3	1	1
Nummer des Falles	4401	3408	3906	2712	1522	218	4306	2316	3111	4104	4007	127	3508

Generated on 2019-10-04 22:08 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Die maximale Ausdehnung schwankte somit zwischen 9 und 4 mm; die Intensität beschränkte sich in den meisten (7) Fällen auf eine undeutliche Rötung, und ging nicht über die Stufe 3 (undeutliche Rötung bei undeutlicher Tastbarkeit) hinaus.

Die Reaktionen waren sehr kurzfristig: In 11 Fällen ist schon die Notierung $2^1/_2$ Stunden nach der Impfung negativ, in einem Falle (4109) die Notierung nach 6 Stunden; nur in einem Falle (4401) bleibt die Notierung bis 32 Stunden positiv, allerdings mit einem sehr kleinen Werte. ($\tilde{3}$).

Bei dieser ersten Versuchsreihe wurden in 5 Fällen in den Notierungen 12—24 Stunden kleine Erhebungen (bis zu 3 mm) bemerkt, die, bei der weiteren Versuchsreihe nicht angegeben, wohl auf einer irrtümlichen Auffassung beruhten. Die Rötung bei 2712, wo nach 25 Stunden $\overline{5:6}$ notiert wurde, ist wohl auf einen später hinzugekommenen Kratzeffekt zu beziehen.

In einer zweiten Versuchsreihe am 2. 6. wurde die erste Revision nach 1 Stunde, die zweite nach 2 Stunden vorgenommen, die übrigen wie in der ersten Versuchsreihe.

Hier fiel der Höhepunkt durchweg auf die erste Messung:

Größte Ausdehnung in mm	6,5	5,5	5	5	5	5	5	4,5	4	4	3	3	3	3
Intensität in Graden . . .	3	3	3	3	3	1	1	1	1	1	2	2	1	1
Versuchs-Nr.	4402	3509	4008	2317	4307	128	3907	3409	1818	4105	1523	2713	219	3112

Dadurch, daß die erste Messung nicht nach 45, sondern erst nach 60 Minuten ausgeführt wurde, wurde die Reaktion noch später im Verlaufe ihres Abfalles zum ersten Male gemessen und ergab daher fast durchweg geringere Höhepunkte.

Eine längere Dauer wurde nur bei 4402 notiert, wo der Fußpunkt aber auch schon nach 4 Stunden erreicht wurde.

Ähnlich verhielt sich eine dritte Versuchsreihe am 5. 6. 14, wo nur 11 Messungen (nach 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14, 17, 21, 24 Stunden) ausgeführt wurden.

Im Vergleiche zu den gleichzeitig angestellten Impfungen mit Tuberkulin und mit Bouillon war zur Zeit der Höhe der traumatischen Reaktion kein prinzipieller Unterschied zu bemerken: die Reaktionen beruhten eben in den ersten Stunden nicht auf der Einwirkung des Tuberkulins oder der Bouillon, sondern auf dem Trauma:

Versuch vom 29. 5. 14. Tuberkulin, Bouillon und trockene Impfung an 13 Kindern. Größte, kleinste und durchschnittliche Ausdehnung der Impfstellen zu den einzelnen Messungszeiten in Millimetern (wobei die Messung 0 als 1 mm gezählt ist)

Digitized by Google Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:08 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

	45 Minuten	75 Minuten	150 Min.	4 Stunden	6 Stunden
Traumatische Reaktion	4—9 mm Durchschnitt 6,1	3—6,5 4,5	1—3,5 1,34	1—3 1,31	1—3 1,15
Bouillon	—	4—10 mm Durchschnitt 5,9	1—4 2,1	1—5,5 1,7	1—11 3,9
Tuberkulin	—	3—8 Durchschnitt 5,6	1—5 2,3	1—13 3,4	1—14,5 5,9

Tuberkulin- und Bouillonstellen wurden erst nach 75 Minuten zum ersten Male gemessen: hier ergab sich noch keine wesentliche Differenz. Nach 150 Minuten jedoch sind die Maximalzahlen des Tuberkulins und der Bouillon schon etwas größer, und wachsen dann bis zu 6 Stunden schon so bedeutend, daß sich eine wesentliche Vermehrung der Durchschnittszahlen ergibt.

Versuche vom 2. und 5. Juni.

Impfung an 27 Kindern mit Tuberkulin, Bouillon und ohne Impfstoff.

Durchschnittsergebnisse aller 27 Versuche (Durchmesser in mm).

	1 Stunde	2 Stunden	4 Stunden	6 Stunden
Traumatische Reaktion	4,3	1,15	1,07	1,04
Bouillon	4,45	2,0	2,25	3,2
Tuberkulin	5,4	3,65	4,8	6,2

Das Ergebnis ist parallel zum Versuche des 29. 5.: anfangs ist keine oder eine nur unbedeutende Differenz zwischen traumatischer Stelle und der Impfungsstelle; es senken sich hierauf alle Werte, um im weiteren bei Tuberkulin und Bouillon wieder anzusteigen, während die traumatische Reaktion ganz abfällt.

Aus den vorliegenden Versuchen erhellt ferner, daß nur die ersten Stunden, ja Viertelstunden für die traumatische Reaktion in Betracht kommen, alle späteren Wiederholungen der Messungen sind ohne Interesse.

Es war also notwendig, gerade die allererste Zeit genau ins Auge zu fassen. Dazu sind Massenuntersuchungen nicht geeignet, es empfiehlt sich, bei demselben Versuchsobjekte zu bleiben und die Art der Reaktion andauernd zu beobachten, bis die Reaktion im Abklingen ist.

Generated on 2019-10-04 22:08 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Ich begann die Versuche an mir selbst.

6. 6. 1914. P. C. Innenseite des linken Unterarmes.

157. Impfung an 3 Stellen. Prot. Nr. 10101, 10102, 10103.

1′ Anämischer Hof ca. 5 mm.			
3′ Quaddeln	2		
5′, 9′ Quaddeln	2,5		
13′ Quaddeln	3	3	3 / 5
19′	3	3	3 / 7:5
25′	3 / 4	3 / 5:4	3 / 7:6
32′	4	3 / 5	3 / 7:6
42′	5	5	6
46′, 52′	5	5	6
59′	5	5	6
82′	4	4	4
100′	3	4	3

Als erstes auffälliges Symptom erschien mir ein anämischer Hof um die Impfstelle, der nach einer Minute deutlich wurde; erst nach weiteren 3 Minuten begannen die Ränder der Erosion — die gesunde Haut an der Grenze der Erosion — sich zu einer Quaddel zu erheben, die allmählich von zwei auf 3 mm Durchmesser anwuchs. Als drittes Phänomen ließ sich eine hyperämische Aula unterscheiden, die zuerst an der Impfstelle 10103 (nach 13 Minuten), dann auch an den beiden anderen Impfstellen (nach 25 Minuten) sichtbar wurde. Allmählich verschmolz die Quaddel mit der Aula, indem sie sich rötete und flacher wurde.

Um die ersten Minuten der Reaktion zu beobachten, wurde eine weitere Bohrung vorgenommen.

6. 6. 14. Prot.-Nr. 10 104.
4,47. C. P. Innenseite des linken Unterarmes. Eine starke Bohrung.
45″ Rötung der Umgebung ca. 30 mm.
1′ 10″ Anämischer Hof ca. 6 mm.
1′ 30″ Rand der Erosion schwillt an.
2′ 30″ Quaddel 2,5 mm.
3′ 30″ Quaddel 3 mm, etwas blasser als die umgebende Haut.
5′ unverändert.

Es stellte sich dabei heraus, daß der anämische Hof nicht das erste Phänomen war, sondern daß ihm eine Rötung der Umgebung im Durchmesser von etwa 30 mm vorausging. Ferner zeigte sich, daß die ersten Anzeichen der Quaddel schon nach 90 Sekunden sichtbar waren.

Genauere Daten über das Erscheinen dieses initialen Erythems und sein Verhältnis zur anämischen Zone geben die Protokolle 10 105 und 10 106.

20. 6. 14. 7^{h} 35 vormittag C. P. Innenseite des l. Unterames. Eine Stelle. Fast sofort nach der Impfung erscheint eine zarte Rötung. Nach 1 Minute ist ein anämischer Hof von 6 mm in der Mitte dieses

Generated on 2019-10-04 22:08 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

undeutlichen, etwa 20 : 30 mm haltenden Erythems wahrnehmbar. Weiterer Verlauf:

Zeit	Erythem	Anämischer Hof	Quaddel	Aula
1′ 30″	25 : 40			
2′			3	
4′	20 : 30	7	4	
5′	20 : 25	undeutlich	4	
6′	18 : 20	„	4	
7′	18 : 15	verschwunden		beginnend
8′	17 : 13			
9′	15 : 8 undeutlich		4,5	9 : 5
10′				10 : 5
11′	fleckige Reste	·		14 : 6
14′			6	16 : 6
21′				20 : 7
23′			6	22 : 7
25′, 27′, 30′, 37′		unverändert		
40′			flacher 7 : 6	
50′				weniger deutlich
60′			7 : 8 verschwimmend	13 : 6
80′			verschwommen	10 : 5 undeutlich

Prot. 10106. 20. 6. 8^h C. P. linker Unterarm, Innenseite, eine Bohrung.

Zeit	Erythem	D*	Anämischer Hof	Quaddel	Aula	D
10″	6 : 10	8				
35″	20 : 25	23	6	2		
60″	25 : 30	28	6	3		
1′ 45″	30 : 32	31				
2′ 15″	unverändert	31	6?	3,5		
3′	24 : 23	24	5?	3,5		
3′ 45″	24 : 17	21	verschwunden	4		
4′ 30″	13 : 15	14		4,5		
6′	8 : 10	9		4,5		
7′	6 : 7	7		4,5	Ansätze zur Aula	
9′	einige Fleckchen				8 : 6	7
10′				4,5	10 : 7	8,5
12′				5	10 : 8	9
15′					10 : 9	9,5

D* = Durchschnitt der Durchmesser.

Von Versuch Nr. 10 102 und 10 103 sind die Diagramme gezeichnet (Fig. 1/2) auf S. 188.

Als Ordinate ist die Ausdehnung der Efflorescenz in mm, als Abscisse die Zeit in Minuten aufgetragen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:08 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Zum Zwecke der kurvenmäßigen Darstellung wird ein einheitliches Zeit- und Größenschema unterlegt, und dann alle Notierungen auf durchsichtigem Schreibmaschinenpapier eingezeichnet. Die Intensität der Efflorescenz dient zur Eintragung: die Intensitätszahlen werden an den durch Zeit und Ausdehnung bestimmten Punkten eingesetzt.

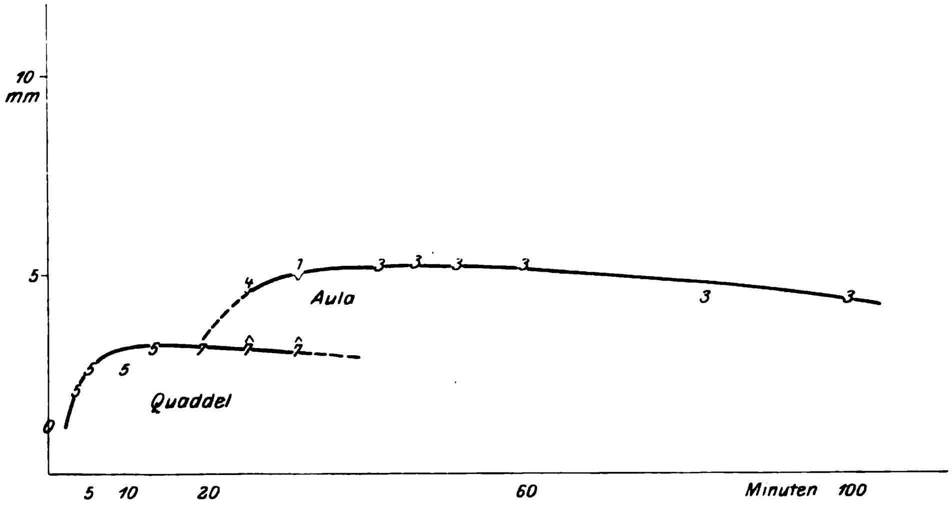


Fig. 1. Versuch 10 102.

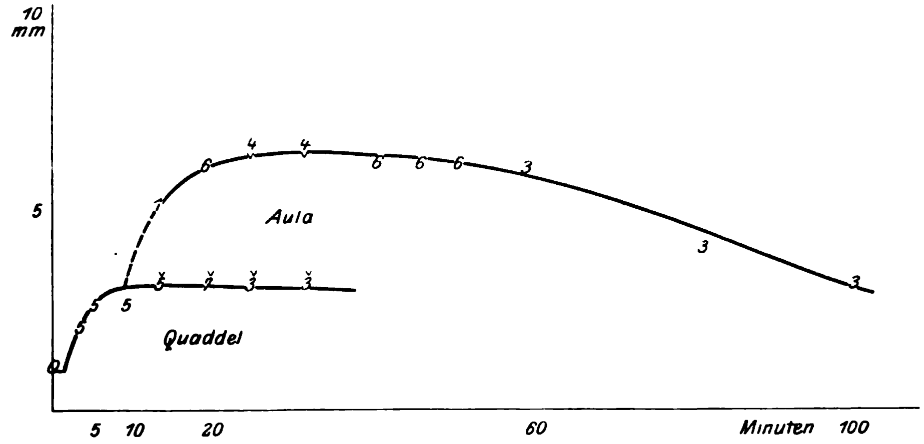


Fig. 2. Versuch 10 103.

Wir sehen in Fig. 1 und 2 die Entstehung der Quaddel. Intensität 5: deutlich erhabene, aber nicht gerötete Efflorescenz. Nach 10 Minuten sondert sich davon die etwas größere Aula (mit einer Intensität bis zu 4) ab, während die Quaddel allmählich verschwindet.

Ganz ähnlich verhält sich die Kurve 10 103 (Fig. 3). Die Aula tritt früher ein, ist intensiver (bis zur Größe von 6 mm und Intensität 6), verschwindet aber rascher.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:08 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

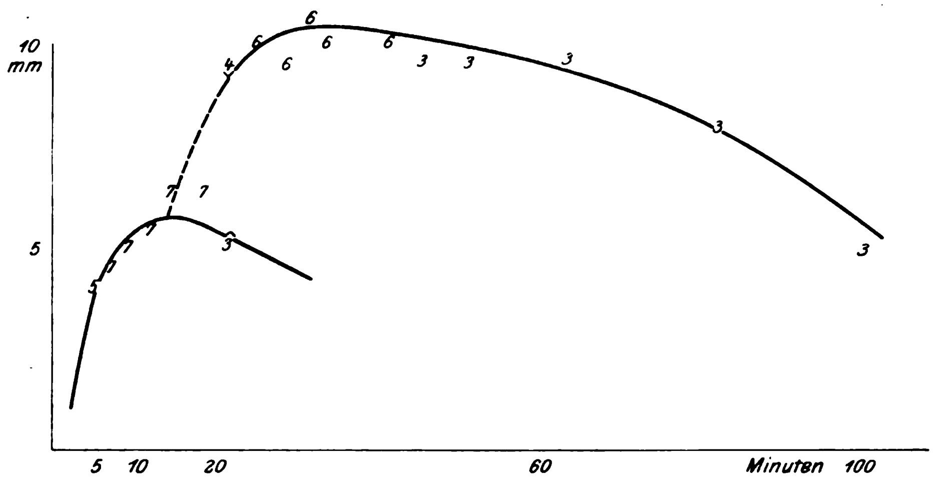


Fig. 8. Versuch 10201.

Viel größere Reaktionen geben die folgenden Versuche bei M. P.

6. Juni 1914. M. P. Außenseite des rechten Unterarmes.
Prot.-Nr. 10201, 10202, 10203.
1^{54} Nachm. 3 Impfstellen.

5′	4	3	3
7′	4,5	4,5	4
9′	6 : 4	5 : 4	4
12′	6 : 5	6 : 4	6 : 4
15′	7 : 6	7 : 5	6 : 4
18′	7 : 6	5 : 4 / 7 : 6	5
22′	5 / 10 : 9	5 : 4 / 10 : 7	3 / 6 : 5
25′	12 : 8	6 : 4 / 12 : 7	7 : 5
29′	11 : 8	11 : 7	7 : 7
32′	12 : 9	10 : 6	8 : 5
34′	12 : 8	9 : 6	7 : 6
42′	12 : 8	9 : 6	8 : 5
46′	10 : 9	6 : 5	5
52′	11 : 8	10 : 5	6
63′	10 : 9	8 : 4	7 : 5
82′	9 : 7	6	5
100′	5	6	4
142′	3	2	3

Die Quaddel steigt länger an (bis zu 20 Minuten) und höher hinauf (bis 6 mm) als in den ersten Versuchen. Die Aula erreicht 10 mm Durchmesser und die Intensität 6.

Der nächste Versuch bei derselben Person enthält eine genauere Beobachtung der ersten Minuten: zuerst wird wieder eine anämische, dann eine hyperämische Einwirkung auf die weitere Umgebung bemerkt, bevor die Quaddeln entstehen. Diese wachsen bis 5 mm, umgeben sich

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:08 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

mit einer Aula, sind nach 52 Minuten von dieser nicht mehr zu differenzieren.

6. Juni 1914. M. P. Innenseite des linken Unterarmes. Prot. 10 204, 10 205, 10 206.

2^{33} Impfung durch drei Bohrungen.

1′ Anämie ca. 5 mm.

2′ Umgebung auf eine 30 mm diffus gerötet.

2′ 30″ Quaddeln ca. 3, 2, 2 deutlich erhaben, blaß — 3 2 2
Rötung 30, 30, 25 (undeutlich)

4′ Rötung der Umgebung fast verschwunden; Quaddeln hautfarben aber etwas blasser. — 3 4 3,5

7′ Quaddeln warzenartig. Andeutung einer ganz schmalen undeutlich geröteten Aula. — 3 4 4

10′ Saum von ca. $^1/_2$ mm Breite. — {3/4} {4/5} {4/5}

14′ Quaddeln etwas rötlich.	4	5	{3/5}
17′	5	5	{3/6}
22′	{3/6}	{3/6}	{2/5}
24′	{3/6}	{3/6}	{2/6}
35′	{4/5}	{3/5}	{3/5}
44′	3 5	2 5	2 7 : 5 Aula etwas röter als das Zentrum
52′	6	5	7
68′	4	4	5
104′	2	2	3

Der nächste Versuch 10 207 beweist, daß auch bei der Versuchsperson 102 eine Rötung der Umgebung mit einem Durchmesser von 15 mm der Quaddelbildung vorangeht. Aus dieser Rötung scheint dann die Aula durch eine konzentrische Einschränkung zu entstehen. Nach 5 Minuten ist das Minimum der Hyperämie erreicht; nunmehr erfolgen mehrere Schübe von Vergrößerung der Hyperämie, die immer dadurch eingeleitet werden, daß anämische Stellen an der Peripherie der Efflorescenz entstehen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Eigentümlich — und an keiner anderen Versuchsperson beobachtet — ist hier das Endstadium der Efflorescenz: nach etwa 4 Stunden ist das Gebiet der früheren Papel noch erhaben, aber anämisch, nur die unmittelbare Umgebung der Erosion ist noch ein wenig gerötet.

M. P. 10207.

9. 6. 5 Uhr nachm. Starke Bohrung an der Innenseite des linken Unterarmes.

30″ ganz zarte Rötung der Umgebung ca. 15 mm Durchmesser; weißer Rand um die Erosion.

45″ Beginn der Quaddelbildung.

1′ 30″ Quaddel stark erhaben, anämisch: 2,5.

3′ Quaddel 3,5, von einer unbestimmbaren, ganz zarten Rötung umgeben.

4′ Quaddel 4, Rötung 8 : 7.

5′ Quaddel 4,5, Rötung 7.

6′ Die Grenzen der Rötung 8 : 8 werden mit Tinte punktiert. Abb. 1.

8′ Außerhalb der Rötung erscheint ein unregelmäßiger anämischer Hof. Abb. 2.

10′ Die Quaddel ist nun auch gerötet, fällt unscharf ab: 4,5 Quaddel, 8 Aula, 12 anämischer Hof.

14′ Es entstehen zwei zartrote Ausläufer gegen die Cubitalgegend Abb. 3.

16′, 18′ diese Ausläufer wachsen allmählig, die Exsudation der Quaddel verbreitert sich und nimmt fast die ganze Efflorescenz ein.

28′ neuer großer anämischer Hof. Abb. 4.

31′ neue, sehr zarte Ausläufer gegen die Cubitalgegend.

35′ während die Papel selbst sich nicht vergrößert hat, ist der Ausläufer länger und breiter geworden. Gesamtlänge 32 : 8 mm. (Abb. 5). Der Ausläufer ist noch von einer anämischen Zone umgeben.

43′ noch unverändert.

47′ der Ausläufer ist weniger deutlich.

50′ der Ausläufer ist kaum noch hyperämisch. Maße 13 : 8, Zentrum 6.

65′ die zentrale Exsudation verbreitert sich immer mehr. 13 : 8, Zentrum 7

75′ 12 : 8, Zentrum 7.

90′ Exsudation und Rötung schwinden: 7 : 8, Zentrum 7.

225′ Nur um die Erosion ist eine kleine Rötung zurückgeblieben 2; das Gebiet der Papel ist noch erhaben, aber anämisch 7; außerdem noch außerhalb in der Gegend der früheren Ausläufer ein anämischer Fleck.

Die Kurve (Fig. 4) zeigt die 4 Phänomene in ihrem zeitlichen Ablauf: die allgemeine Röte, die ihr Maximum schon nach 30 Sekunden hat, und bis zu 5 Minuten abnimmt: die Quaddel, die mit 45 Sekunden einsetzt, mit 10 Minuten ihr Maximum hat, dann auseinanderfließt, die Aula, welche nach 5 Minuten zu wachsen beginnt, und erst nach einer Stunde sich involviert, und dazu die flüchtige Röte der Ausläufer, welche mit 14 Minuten entstehen, mit 35 Minuten ihr Maximum haben, und mit 50 Minuten verschwinden.

Die Zeichnung Fig. 5 gibt die charakteristischen Phasen wieder:

Generated on 2019-10-04 22:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v / Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

6 Minuten: Quaddel, von der Aula umgeben. 8 Minuten ringsum eine anämische Zone. 14 Minuten: in der anämischen Zone bilden sich Ausläufer, die eine normale Stelle zwischen sich lassen. 28 Minuten: neue anämische Zonen. 35 Minuten: die Ausläufer haben sich zu einem Kranz vereinigt, der gegen die Cubitalgegend zielt. 225 Minuten: wieder anämische Zonen an Stelle der früher hyperämischen.

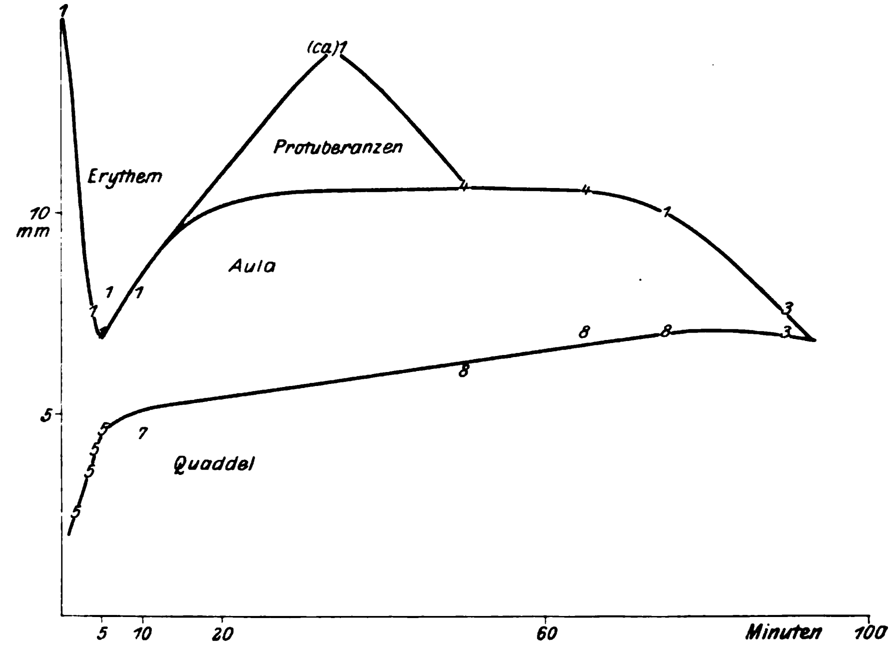


Fig. 4. Versuch 10 207.

Ähnliche Verhältnisse und ein besseres Kurvenbild (Fig. 6) zeigt der nächste Versuch bei M. P. (Prot. 10 208.)

Die Quaddel wächst bis 5 mm an, bleibt dann unverändert.

Die primäre Rötung von 20 mm verkleinert sich auf 5 mm, wächst dann durch Fortsatzbildung. Mit 51′ beginnt deutlich die konzentrische Involution.

M. P. 10208.

9. 6. 5½ Uhr nachm. Starke Bohrung an der Innenseite des rechten Unterarmes oberhalb des Handgelenkes.

1′ Zarte Rötung ca. 20 mm.

1′ 15″ Beginn der Quaddelbildung.

1′ 45″ Quaddel 2.

2′ 30″ Quaddel 3, Rötung ca. 13.

4′ 30″ Quaddel 3,5 Rötung ganz undeutlich.

7′ Quaddel 4,5 Rötung 5.

10′ Quaddel und Rötung sind zur Papel verschmolzen 7 : 5.

Generated on 2019-10-04 22:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

18′ Ein kleiner Fortsatz entsteht in der Richtung zur Vene 10 : 5.
20′ Fortsatz größer 13 : 6.
25′ Zentrum 5.
33′ Ausbreitung noch etwas größer 13 : 10; 39′, 46′ unverändert.
51′ Ausbreitung geringer 12 : 8, 5.

Traumatische Reaktion

6 Minuten (nach der Bohrung)

8 Minuten

14 Minuten

28 Minuten

35 Minuten

225 Minuten

Fig. 5. Entwicklungsphase von Versuch 10 207.

Generated on 2019-10-04 22:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

65′ **Zentrum 5, Rötung 9 : 5.**

100′ **Zentrum noch undeutlich gerötet, deutlich erhaben, 4 : 2, von einem anämischen Hofe umgeben 10.**

Die Kurve (Fig. 6) zeigt diese Verhältnisse sehr deutlich.

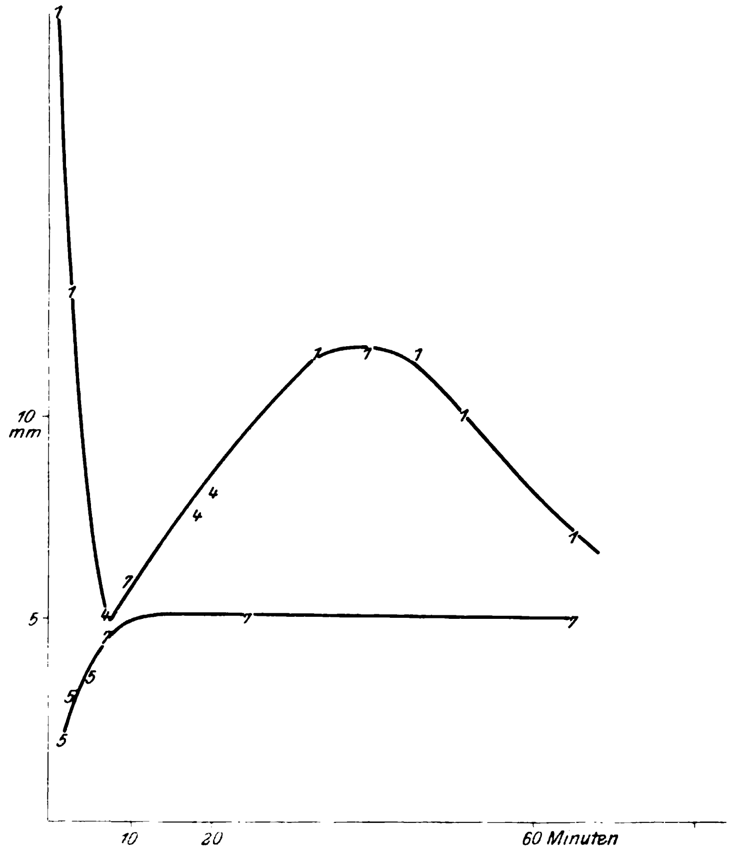


Fig. 6. Versuch 10 208.

Aus der nächsten Versuchsreihe ist bemerkenswert, daß um **3 Stellen** eine diffuse primäre Hyperämie entstand, während um die **Stelle 10 304** gleich von Anfang an eine intensive lokale Rötung von **5 mm Durchmesser** sichtbar war, die dann unmittelbar von der Aula abgelöst **wurde** (Kurvenbild Fig. 8).

G., Adolf, 13 Jahre (Prot. 10 301—4).

8. 6. 1914. 9,54. 4 Bohrungen an der Außenseite des rechten **Unterarmes.**

1′ Diffuse Rötung, an der letzten Stelle lokale, starke Rötung von **5 mm** Durchmesser.

1′ 30″ Beginn der Quaddelbildung: 2, 2, 2, 3.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

4′ 2,5, 2,5, 2,5, 3,5.

6′ 30″ Beginn der Aulabildung 2,5, 2,5, 3, 3,5, Aula 3,5, 3,5, 4, 5; um die letzte Stelle hat die ganze Zeit hindurch schon die Aula 5 bestanden.

11′ Quaddeln: 2,5 2,5 3, 3,5; Aula: 6 : 5, 5, 5. 5.

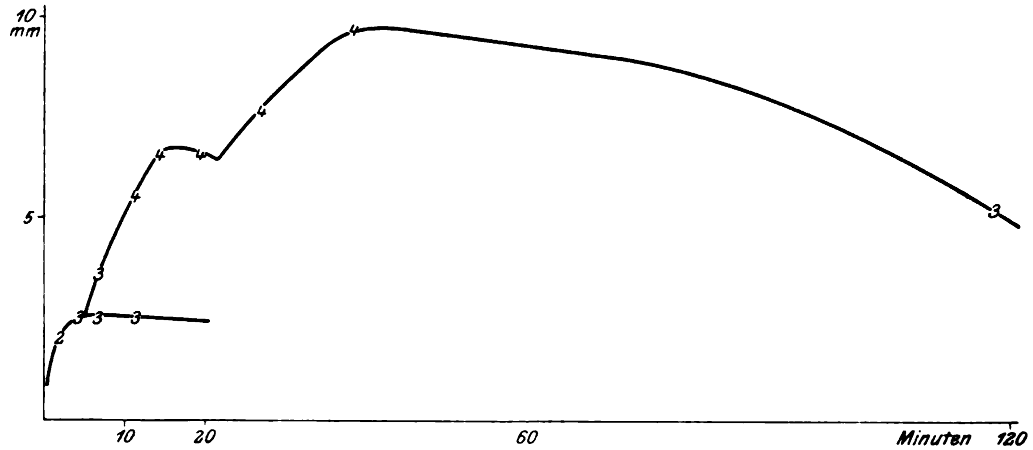


Fig. 7. Versuch 10 801.

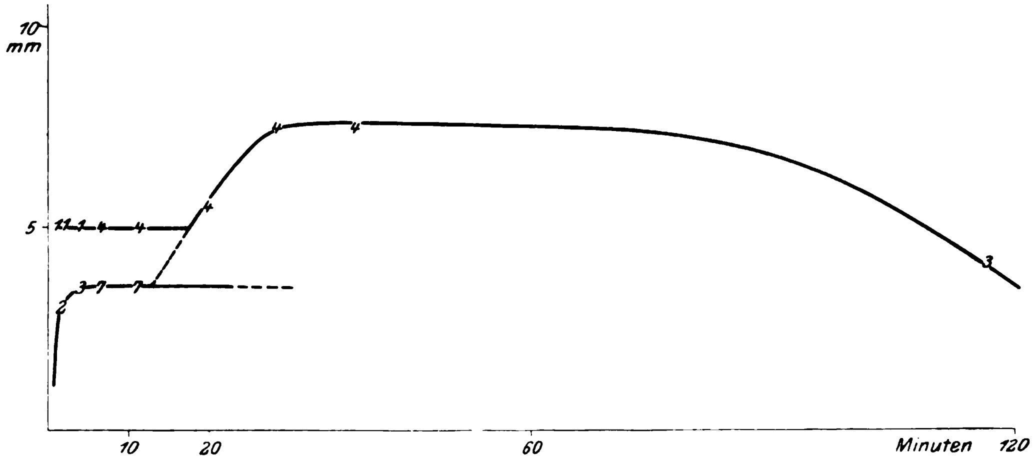


Fig. 8. Versuch 10 304.

14′ Die Quaddeln unverändert, etwas röter als hautfarben. Aula: 7, 6, 5, 5, 5. Zackig und deutlich gerötet.

19′ Quaddeln noch unverändert, die Höfe größer 8 : 5, 7 : 6, 6 : 4, 7 : 4.

27′ Zeichnung und Punktierung mit Tinte: 8: 7, 7 : 7, 7 : 6, 10 : 5. (Erste Reihe von Fig. 9.) Die Quaddeln sind nun mehr undeutlich, leicht erhaben, mit etwas blasserem Zentrum.

33′ Noch eine geringe Vergrößerung der Rötung durch weiteres Wachsen der Ausläufer.

Generated on 2019-10-04 22:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

38′ Rötungen: (Zweite Reihe von Fig. 9.)	11 : 8 an vielen Stellen Vergrößerung	7 langer, dünner Ausläufer gegen die Cubitalvenen	7 : 6 runder Ausläufer	10 : 5 unverändert

49′ Keine Vergrößerung mehr.
58′ Exsudation und Rötung weniger deutlich.
80′ Weiteres Abblassen, ohne konzentrische Verkleinerung.
117′ Konzentrisch abgeblaßt 5, 3, 3, 4. (Dritte Reihe von Fig. 9.)

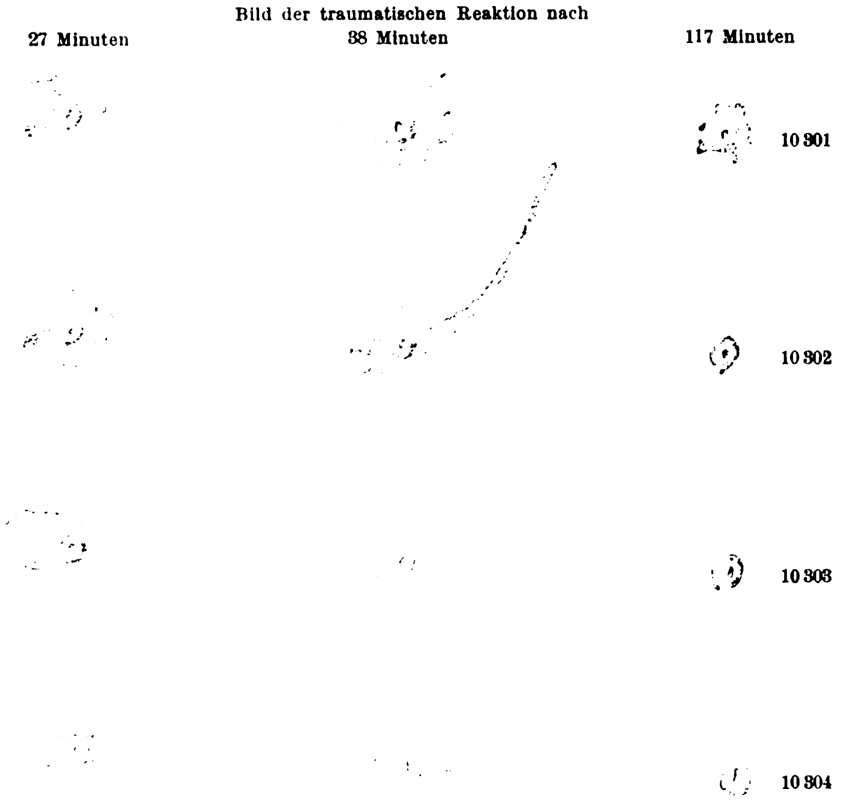


Fig. 9. Entwicklungsphase bei Versuch 10 301—10 304.

Charakteristisch sind die Zeichnungen dieses Falles. (Fig. 9.)

Nach 27 Minuten sind überall kurze Ausläufer zu sehen, nach 38 Minuten hat sich der Ausläufer von 10 302 gegen die Cubitalgegend zu gestreckt, während der Ausläufer von 10 303 um die halbe Peripherie der Papel selbst geschlungen ist. Nach 117 Minuten sind alle Papeln wesentlich reduziert.

Bei dem folgenden Falle 10 401—10 404 ist zu ersehen, daß die Quaddelbildung durchwegs von der Stärke der Erosion abhängig ist. Hier wurden 4 Erosionen in verschieden starker Bohrung gemacht. An der

Generated on 2019-10-04 22:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

stärksten Erosion entsteht die Quaddel nach $1^1/_2$ Minuten, erreicht ihr Maximum von 3,5 mm nach 13 Minuten; an der zweiten Stelle 10 402 erscheint die Quaddel nach 6 Minuten, erreicht nach 18′ ein Maximum von 3 mm; die dritte Quaddel (10 403) erscheint gleichzeitig, erreicht aber nur ein Maximum von 2,5; die vierte Stelle endlich wird nur zu einer Quaddel von 1,5 mm, die schon nach 13′ wieder zu verschwinden beginnt.

Auch auf die primäre Rötung ist die Intensität der Bohrung von großem Einflusse: die stärkste Bohrung ruft eine Rötung von ca. 15 mm Durchmesser hervor, die nächsten beiden nur ca. 10 mm; um die schwächste Bohrung entsteht überhaupt keine Rötung.

Während der ganzen Dauer der traumatischen Reaktion ist diese quantitative Bedingtheit deutlich: nach 23 Minuten sind die Papeln 7, 7, 5 und 3 mm breit.

Prot. 10 401—10 404.

M., Rudolf, 11 Jahre. Außenseite des rechten Unterarmes.

8.6 1914. 10,45 Uhr vorm. 4 Erosionen, die erste durch mehrmalige, starke Drehung, dann abnehmend schwächere Bohrungen.

1′ 30″ Beginn der Quaddelbildung an der ersten Stelle, $\tilde{2}$; an den anderen Stellen noch nicht. Aber um drei Stellen sind diffuse zarte Rötungen ca. 15, 10, 10; die vierte ist ohne Rötung.

4′ $\overset{\frown}{3}$, die übrigen noch undeutlich.

6′ $\overset{\frown}{\underline{3}}$, $\tilde{\underline{2}}$, $\tilde{\underline{2}}$, $\overset{\frown\smile}{\underline{1,5}}$ Quaddeln beginnen auch an den anderen Stellen:

11′ Zarte Rötungen in der Umgebung der drei ersten Stellen, als Reste der diffusen Rötung.

13′ $\overset{\frown}{3,5}$, $\overset{\frown}{2,5}$, $\overset{\frown}{2}$, $\overset{\frown\smile}{\underline{1,5}}$; die diffuse Rötung scheint sich zu konzentrieren.

18′ $\overset{\frown}{3,5}$, $\overset{\frown}{3}$, $\overset{\smile}{2,5}$ undeutlich mit Höfen $\tilde{7}$, $\tilde{5}$, $\tilde{4}$. Diese Rötung nimmt allmählich an Intensität zu.

23′ Die Rötungen sind $\tilde{7}$, $\tilde{7}$, $\tilde{5}$, $\tilde{3}$; 25′ unverändert. Tintenmarkierung.

66′ Rötungen in gleicher Größe, aber ganz abgeblaßt. Ohne Tintenmarkierung würde gelesen werden: $\tilde{6}$, $\tilde{5}$, $\tilde{4}$, $\tilde{2}$.

Der Ablauf der Stelle 10 401 ist in einer anderen Weise schematisch dargestellt (Fig. 10). Hier ist bemerkenswert, daß keine neue Aulabildung wahrzunehmen ist, sondern daß die spätere Rötung von der primären Hyperämie abzustammen scheint. Es fand auch keine Bildung von Ausläufern statt.

Der gleichzeitig untersuchte Fall 105 zeigt hingegen eine ganz ausgesprochene sekundäre Aula, die sich von der primären Hyperämie auf dem Kurvenbilde (Fig. 11) scharf absetzt.

Prot. 10 501. V., 9 Jahre. Hämophilie. Außenseite des rechten Unterarmes.

8. 6. 9,45. Bohrung an drei Stellen; nur die erste wird berücksichtigt, weil die anderen Bohrungen zu schwach waren.

35″ Zarte Rötung ca. 20 mm.

Generated on 2019-10-04 22:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

1′ 30″ Beginn der Quaddelbildung 2.

3′ 2, Hyperämie noch vorhanden.

5′ 2,5 Hyperämie ganz undeutlich.

7′ 2,5, Mit Andeutung einer Aula 4, etwas röter als die hautfarbene Quaddel.

14′ 3, Aula undeutlich 6.

18′ 3, Aula zackig 6 : 7.

21′ 3, Aula 6 : 8.

25′ Quaddel ganz undeutlich, Aula 5 : 8, ebenso 30′.

40′ Quaddel kaum noch erkennbar, Aula 5 : 7, ebenso 49′.

69′ Papelreste 4, ganz unscharf.

139′ Papelreste 3, undeutlich.

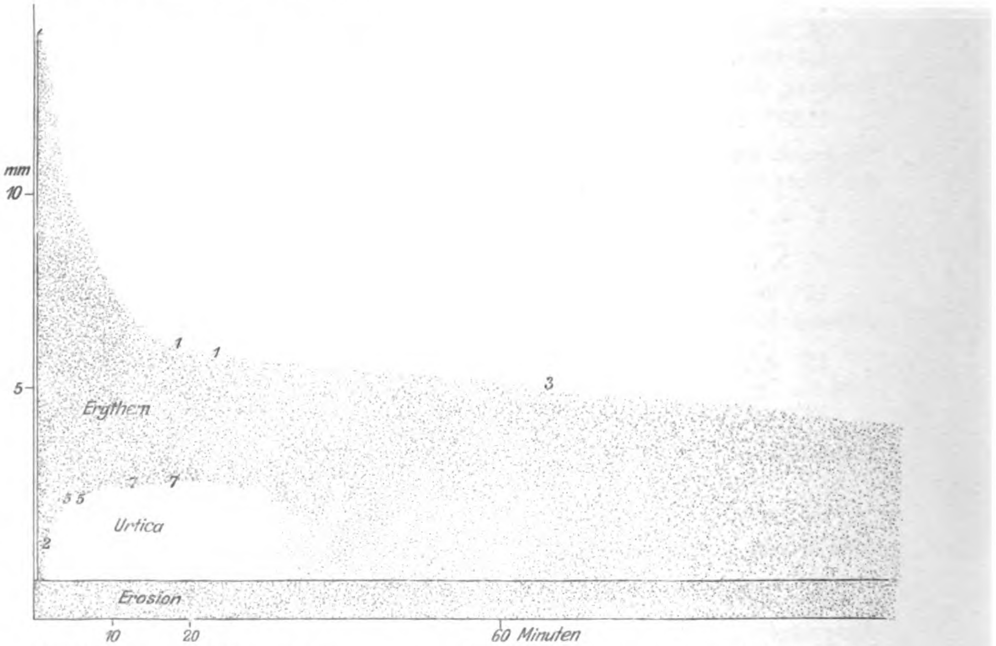


Fig. 10. Versuch 10 401. Die Schummerung stellt die Hyperämie dar. Die Urtica ist nicht geschummert, weil sie keine Rötung aufweist.

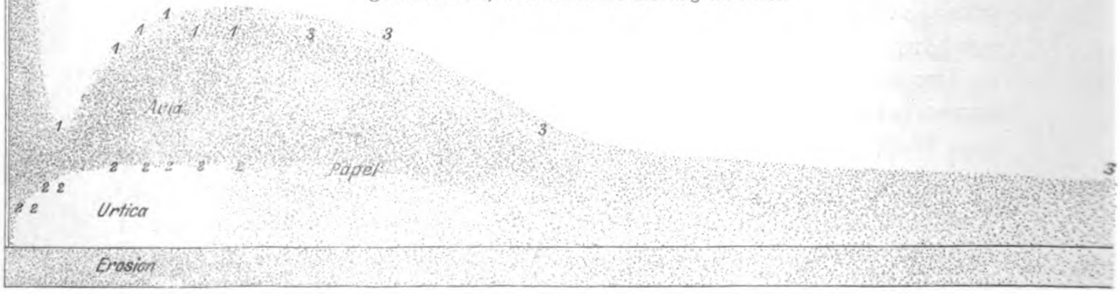


Fig. 11. Versuch 10 501.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Die folgenden Versuche betreffen ganz junge Kinder:

Prot. 10 601. G., Walter, 4 Wochen alter, gesunder Säugling.

12. 6. 11,26 Uhr vorm. Eine Erosion an der Außenseite des rechten Unterschenkels. Nach 10 Sekunden intensive, unscharf begrenzte Rötung ca. 35 : 22.

40″ Um die Erosion erscheint ein anämischer, aber nicht erhabener Rand von ½ mm Breite.

1′ Hyperämie 20 : 12.

2′ 15 : 12 Randring ca. 1 mm breit, hautfarben, von der Hyperämie abstechend.

5′ Hyperämie 14 : 14, fleckig.

6′ Hyperämie 18 : 15.

8′ Hyperämie 20 : 12, trotz der starken Erosion ist keine Quaddel eingetreten.

18′ Hyperämie etwas kleiner ca. 18 : 10, Randring ist undeutlich.

30′ Hyperämie noch immer fleckig, 18 : 10, Randring nicht mehr zu unterscheiden.

Auffällig ist die schon besonders früh (10 Sekunden!) und besonders stark (35 : 22) eintretende primäre Hyperämie, welche sich wohl verkleinert, aber dann ohne wesentliche Veränderung durch eine halbe Stunde stehen bleibt.

Vollkommen von allen bisherigen Versuchen unterscheidet sich der vorliegende dadurch, daß um die Erosion *keine Quaddel* auftritt: der Rand wird nur anämisch, aber nicht erhaben.

Die beiden Versuche 10 701 und 10 702 (Fig. 12/13) bei einer 1410 g schweren Frühgeburt zeigen ähnliche Verhältnisse. Keine Quaddel (10 701) oder nur eine undeutliche (10 702), dagegen eine sehr intensive und frühzeitig eintretende primäre Hyperämie in 10 702 ist schon nach 7 Sekunden eine Rötung der Umgebung im Ausmaße von 25 : 35 mm vorhanden. Wieder keine Aulabildung, sondern die spätere Rötung entsteht aus der primären durch Verkleinerung.

Frühgeburt (H., Anton), 1410 g schwer.

Prot. 10 701. 9. 6. 1914. 9 Uhr vorm. Bohrung an einer Stelle des rechten Unterschenkels, Außenseite. Um die Erosion tritt sofort ein anämischer Rand auf, von ca. ¼ mm Breite.

Die Erosionsfläche ist nicht, wie gewöhnlich, blaßrot, sondern dunkelrot, ohne daß Blut austritt.

2′ Randring deutlicher anämisch, ca. ½ mm breit, ober nicht erhaben.

3′ 30″ Randring leicht erhaben (Beginn der Quaddelbildung).

5′ Unscharfer zartroter Hof von ungefähr 12 mm Durchmesser; es macht den Eindruck, als wenn er nicht vom Zentrum aus entstanden, sondern aus einer diffusen Rötung der Umgebung übriggeblieben wäre.

6′ Quaddel nicht viel deutlicher, ca. 3, Hof etwas schärfer sichtbar 10.

8′, 12′ Keine Änderung, 16′ der Hof noch etwas kleiner, 8.

20′ Hof 7 : 6 der Randring ist noch immer etwas blasser als der Hof, 24′, 28′, 32′ unverändert.

34′ Hof deutlich kleiner 6 : 5; 70′ unverändert.

140′ Nur noch eine kleine Papel 2.

Generated on 2019-10-04 22:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Prot. 10 702. 9. 6. 14. 9,10 Uhr vorm. Bohrung an einer Stelle des rechten Oberschenkels, Außenseite.

Schon nach 7 Sekunden Rötung des ganzen Umgebung, unscharf ca. 25 : 35.

1′ Beginn der Quaddelbildung 2.

2′ Rötung kleiner ca. 18, Quaddel 3.

3′ 5′ Rötung kleiner ca. 13,

6′ Rötung kleiner und schwächer 12 : 10, Quaddel nimmt an der leichten Hyperämie teil 3.

9′ Papel 3,5, kaum noch ein Hof sichtbar.

16′ Die Rötung der Papel ist scharf begrenzt, 4.

18′, 22′, 25′, 60′ unverändert.

130′ Die Papel kleiner: 3.

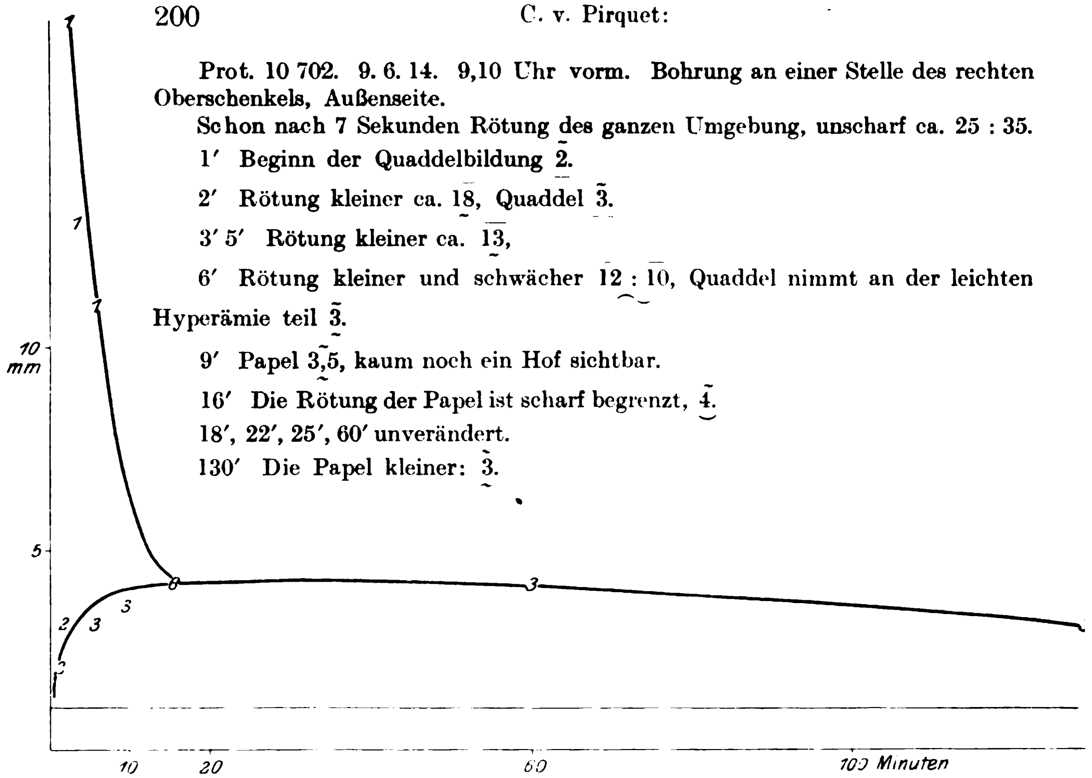


Fig. 12. Versuch 10 701.

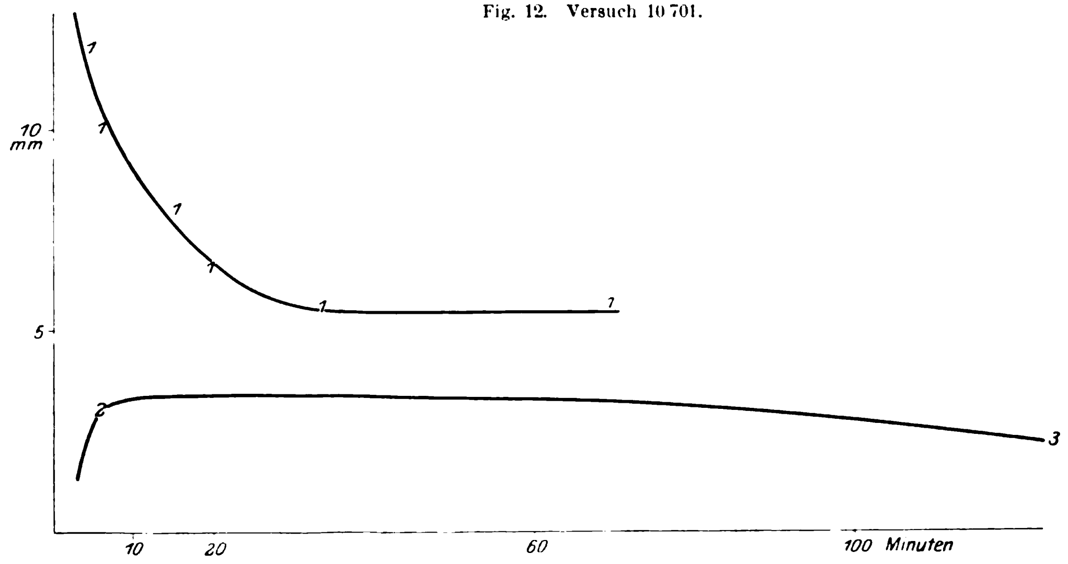


Fig. 13. Versuch 10 702.

Das Phänomen der traumatischen Reaktion läßt sich auf Grund der vorliegenden Beobachtungen in folgende Faktoren zerlegen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

1. Die Erosion der Epidermis an der Stelle der Bohrung. Sie ist bei mehrmaliger Drehung des Impfbohrers um seine Achse eine etwa 1 mm im Durchmesser haltende Kreisfläche, die zuerst rötlich und etwas vertieft erscheint, nach einigen Stunden gelblich wird und sich im Verlaufe der nächsten Tage in eine bräunliche Kruste verwandelt, die nach längerer Zeit abgestoßen wird. An Stelle der Erosion bleibt dann durch Wochen, ja Monate ein pigmentloses Fleckchen übrig, das besonders bei besonnter, pigmentierter Haut auffällig bleibt.

Bei der Frühgeburt (Prot. 107) und dem vierwöchigen Säugling (Prot. 106) wurde bemerkt, daß die Erosion von Anfang an ein dunkelrotes, bluttingiertes Kolorit zeigte, was durch die Dünne der Haut zu erklären ist.

2. Die Urtica (Quaddel) in der nächsten Umgebung der Erosion.

Folgende Bemerkungen in den Protokollen sind für den Beginn der Urticabildung hier verwertet:

10 104. 1′ 30″ Rand des Erosion schwillt an, 2′ 30″ Quaddel 2,5 mm.

10 207. 30″ weißer Rand um die Erosion, 45″ Beginn der Quaddelbildung, 1′ 30″ starke Quaddel 2,5 mm.

10 208. 1′ 16″ Beginn der Quaddelbildung, 1′ 45″ Quaddel 2 mm.

10 301—10 304. 1′ 30″ Beginn der Quaddelbildung.

10 401. 1′ 30″ Beginn (an der stärkst gebohrten Stelle) 2 mm.

10 402—10 404. 6′ Beginn an den schwächer gebohrten Stellen.

105. 1′ 30″ Beginn der Quaddelbildung $\tilde{2}$.

106. 40″ anämischer, nicht erhabener Rand von 0,5 mm Breite.
2′ Randring 1 mm breit.

10 701. Sofort ein anämischer Randring von ¼ mm Breite. 2′ derselbe ½ mm breit.

10 702. 1′ Beginn der Quaddelbildung $\tilde{2}$, 2′ Quaddel 3 mm.

Die Urtica entsteht dadurch, daß die an die Erosion unmittelbar anstoßende Haut anschwillt. Diese Schwellung ist zunächst mit keiner Hyperämie verbunden, so daß die kleine Efflorescenz warzenartig und ohne Farbendifferenz aus der Haut hervorragt, oder daß sie, durch Rötung der Umgebung, relativ anämisch erscheint.

Die Urticabildung tritt ein: frühestens nach 45 Sekunden (10 207), gewöhnlich nach 1′ 15″ (10 208) und 1′ 30″ (10 104, 10 301—10 304 10 401).

Diese Eintrittszeit — der Fußpunkt der Urtica — ist von der Intensität der Erosion abhängig: bei 104 erfolgt die Anschwellung des Randes der stärksten Erosion schon nach 1′30″, an den anderen, schwächer erodierten Stellen erst nach 6 Minuten.

Die Quaddelbildung ist bei älteren Individuen ein konstantes Phänomen; bei dem vierwöchigen Kinde (106) trat jedoch keine Anschwellung ein, sondern nur ein anämischer Randring (nach 40″); das frühgeborene Kind (107) zeigte einmal auch nur einen solchen Randring (10 701), das andere Mal eine schwache Urtica (10 702).

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Bei älteren Individuen kommt der Randring als Vorläufer der Anschwellung nur ausnahmsweise vor (10 207, nach 30″).

Nach dem Entstehen der Anschwellung wächst die Urtica zunächst schnell an, wobei sie noch keine Hyperämie zeigt.

Die letzte Notierung einer anämischen oder richtiger hautfarbenen Urtica findet sich:

nach	1′ 30″	bei	10 302—10 304
„	4′ 30″	„	10 208
„	5′	„	10 201—10 203, 10 207
„	6′	„	10 401
„	6′ 30″	„	10 301
„	10′	„	10 204—10 206
„	13′	„	10 101—10 103
„	21′	„	105 (anämisches Kind).

Größe der Urtica gleichzeitig

2—3	3—4	4—5 mm
3	8	4 Fälle

Die Hautfarbe bleibt gewöhnlich 5—10 Minuten lang erhalten, während gleichzeitig der Durchmesser 2—4,5, meistens 3 mm erreicht.

Nunmehr nimmt die Urtica eine zart hyperämische Farbe an und büßt allmählich an ihrer Prominenz ein, so daß sie sich immer weniger von der umgebenden Aula unterscheidet.

Die letzte Notierung einer scharf unterscheidbaren Urtica findet sich:

14	Minuten	nach	der	Impfung	Fall	10 301—4	bei	einem	Durchmesser	der	Urtica	von	2,5—3,5 mm
22	„	„	„	„	„	10 201	„	„	„	„	„	„	5 „
22	„	„	„	„	„	10 203	„	„	„	„	„	„	3 „
25	„	„	„	„	„	10 101	„	„	„	„	„	„	3 „
25	„	„	„	„	„	10 202	„	„	„	„	„	„	5 „
32	„	„	„	„	„	10 102	„	„	„	„	„	„	3 „
32	„	„	„	„	„	10 103	„	„	„	„	„	„	3 „
35	„	„	„	„	„	10 204	„	„	„	„	„	„	4 „
35	„	„	„	„	„	10 205	„	„	„	„	„	„	3 „
65	„	„	„	„	„	10 208	„	„	„	„	„	„	5 „
75	„	„	„	„	„	10 207	„	„	„	„	„	„	7 „

Dieser Übergang von Urtica und Aula in eine einheitliche Papula erfolgt meistens nach 22—35 Minuten, wobei die Urtica einen Durchmesser von 3—5 mm erreicht hat. Ausnahmsweise verschwand die Urtica schon nach 14 Minuten (103) bei einem kleinen Durchmesser von 2,5—3,5; in zwei Fällen endlich (10 208 und 10 207) ließ sich die Urtica durch viel längere Zeit, 65—75 Minuten, unterscheiden und wuchs dabei zu 5—7 mm Durchmesser an.

3. Das Erythem.

Innerhalb der ersten Minute nach der Erosion zeigt sich in der Regel eine verhältnismäßig ausgedehnte, aber unscharf begrenzte Hyperämie in der Umgebung der Impfstelle.

Hierfür sind folgende Bemerkungen der Protokolle zu verwerten:

Prot. 10 104. Nach 45″ Erythem von 30 mm Durchmesser.

Prot. 10 204—10 206. 2′ 30 mm (nach einer anämischer Periode); nach 4′ fast verschwunden.

Prot. 10 207. 30″ 15 mm; 3′ unbestimmbar.

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-10-04 22:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Prot. 10 208. 1′ 20 mm, 2′ 30″ nur noch 13 mm.

Prot. 10 301—10 302. 1′ diffuse Rötung; an der Stelle 10 303 lokale Rötung von 5 mm.

Prot. 10 401—10 404. 1′ 30″ diffuse Rötung quantitativ abgesetzt 15, 10, 10, 0 mm.

Prot. 10 105. 35″ 20 mm; 5 undeutlich.

Prot. 10 106. 10″ 35 : 22 mm, nach 1′ noch 20 : 12 mm.

Prot. 10 702. 7″ 35 : 25 mm, nach 2′ noch 18 mm.

Die Zeit des Eintrittes des Erythems schwankt zwischen 7 Sekunden (bei der Frühgeburt 107), 10 Sekunden (Säugling 106), sonst gewöhnlich 30″ bis 45″; die übrigen Notierungen eines späteren Eintrittes sind nicht ganz verläßlich, da bei einer allmählichen, auf eine Minute verteilten Entstehung der Hyperämie der Zeitpunkt nicht scharf angegeben werden kann.

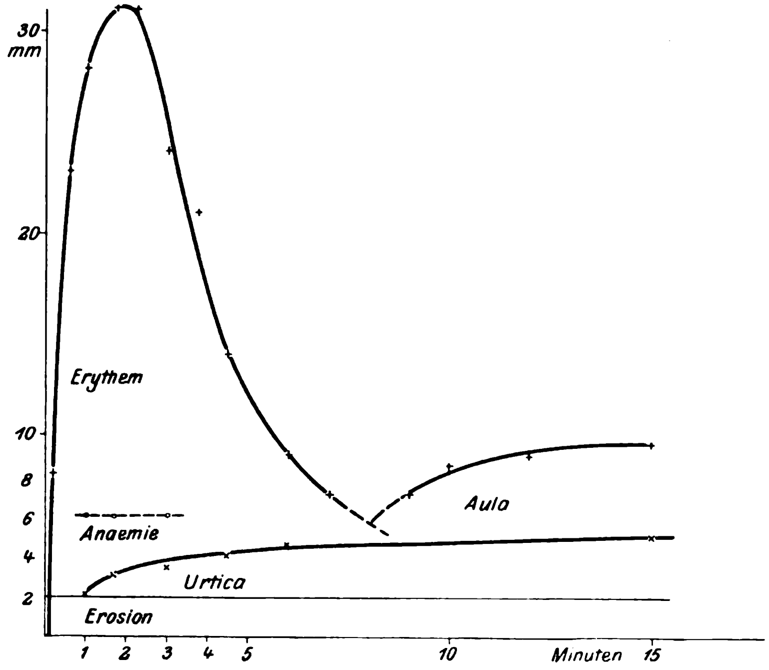


Fig. 14. Versuch 10 106. Ablauf des Erythems.

Dieses Erythem bleibt nur ganz kurze Zeit bestehen, und verflüchtigt sich dann entweder durch ein allgemeines Abblassen (10 207 nach 3′ unbestimmbar, 105 nach 5′ „undeutlich“) oder die Peripherie blaßt ab, während das um die Urtica gelegene Zentrum erhalten bleibt (10 208 nach 2′ 30″ nur noch 13 mm). Diese Reste gehen dann in die „Aula“ über oder bilden durch längere Zeit die einzige hyperämische Begleiterscheinung der traumatischen Reaktion (106, 107).

Die Impfstelle 10 303 verhielt sich von allen anderen dadurch verschieden, daß sie gleichzeitig mit dem Erythem schon eine intensivere

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

scharf abgegrenzte Röte von 5 mm Durchmesser aufwies, die dann später erst von der Aula überholt wurde.

Eine gute Orientierung über das zeitliche Auftreten von Erythem, Urtica und Aula gibt die Figur 14, welche nach dem Protokolle 10 106 angefertigt ist.

4. Die Aula.

Im Verlaufe der traumatischen Reaktion wird ein hyperämischer Hof, die Aula, ungefähr eine Viertelstunde nach der Impfung sichtbar; er umgibt die Urtica, verschmilzt dann allmählich mit ihr.

Den Ausdruck Aula habe ich zuerst bei der Vaccination verwendet, um die Rötung zu bezeichnen, welche das Impfbläschen umgibt (Klinische Studien über Vaccination und vaccinale Allergie. Wien, Deuticke 1907, S. 12). Nach der Erstvaccination entsteht nach 2—3 Tagen eine Papel, die sich dann in Papille und Aula differenziert.

Unter den Protokollen sind die folgenden für das Entstehen der Aula zu verwenden:

							Differenz der Durchmesser in mm	Durchschnittliche Breite des Saumes
10101	nach	25′	Hof	4	um die Urtica	3	1	0,5
10102	„	25′	„	5 : 4	„ „ „	3	1,5	0,75
10103	„	13′	„	5	„ „ „	3	2	1,0
10201	„	22′	„	10 : 9	„ „ „	5	4,5	2,25
10202	„	18′	„	7 : 6	„ „ „	5 : 4	2	1
10204	„	22′	„	6	„ „ „	3	3	1,5
10205	„	22′	„	6	„ „ „	3	3	1,5
10206	„	14′	„	5	„ „ „	3	2	1,0
10301	„	6′30″	„	3,5	„ „ „	2,5	1	0,5
10302	„	6′30″	„	3,5	„ „ „	2,5	1	0,5
10303	„	6′30″	„	4	„ „ „	3	1	0,5

Eine scharf einsetzende Aulabildung von der Urtica aus war also nur in den Fällen 101—103 zu konstatieren; sie wurde nach 13—25 Minuten bemerkt (ausnahmsweise schon nach $6^1/_2$ Minuten); bei der ersten Konstatierung hatte der Saum durchschnittlich eine Breite von 1 mm (0,5—1,5 mm, in einem Falle 2,25 mm). Die Beschaffenheit der Aula ist 6 mal als flach, 5 mal als undeutlich erhaben angegeben; die Farbe 6 mal als deutlich, 5 mal als undeutlich gerötet.

Zunächst wächst nun die Aula etwas an, bei gleichzeitigem Bestehen der Urtica.

Bei der letzten Notierung einer deutlich getrennten Quaddel ist die durchschnittliche Breite der Aula 1,2 mm (1—4,5 mm). Dann verschwimmt die Aula mit der Urtica zur Papula.

Digitized by Google Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

5. Die Papula.

Die erste Notierung einer Efflorescenz, in welche die zentrale Quaddel nicht mehr scharf unterschieden werden kann, findet sich in den Protokollen:

Nach	23′	10 491	Größe	7	mm	nach	27′	10 304	Größe	10 : 5	mm
„	„	10 402	„	7	„	„	29′	10 202	„	11 : 7	„
„	„	10 403	„	5	„	„	32′	10 101	„	4	„
„	„	10 404	„	3	„	„	42′	10 102	„	5	„
„	25′	10 201	„	12 : 8	„	„	„	10 103	„	6	„
„	„	10 203	„	7 : 5	„	„	52′	10 204	„	6	„
„	„	10 501	„	5 : 8	„	„	„	10 205	„	5	„
„	27′	10 301	„	8 : 7	„	„	„	10 206	„	7	„
„	„	10 302	„	7	„	bei 10 207, 10 208 blieb die Quaddel					
„	„	10 303	„	7 : 6	„	durchaus bestehen.					

Etwa 20—50 Minuten nach der Impfung ist die Urtica nicht mehr von der umgebenden Rötung zu unterscheiden: Wir nennen dieses Stadium der traumatischen Reaktion „Papula". Dabei ist es gleichgültig, ob die Rötung von einer zentripetal entstandenen Aula abstammt oder die Reste eines größeren Erythems darstellt.

Das Stadium der Papel ist es, was wir bei den Messungen am zahlreichsten (Tabelle auf S. 182 u. 183) zu Gesicht bekommen haben, weil hier die erste Untersuchung erst nach 45—60 Minuten erfolgte. Aus den dortigen Zahlen ersehen wir, daß die Papel nur ausnahmsweise nach 45′ noch zunimmt oder gleichbleibt; in der Regel ist sie bei 60′ und 75′ schon im vollen Abfall begriffen und nach 2—4 Stunden kaum noch wahrzunehmen.

Es bleiben noch ein paar seltenere Phänomene zu besprechen übrig:

6. Anämische Stellen.

Bei 10 101—10 103 wurde nach 1 Minute als erstes Reaktionszeichen ein anämischer Hof im Durchmesser von 5 mm beobachtet, ebenso bei 10 014 nach 1′ 10″ ein Hof von 6 mm. Auch bei 10 204—10 206 ist nach 1 Minute ein Hof von 5 mm Durchmesser notiert.

Sehr auffallend waren die anämischen Höfe, welche bei 10 207 nach 8 Minuten als Vorläufer einer weiteren Ausbreitung der Hyperämie auftraten, und dann nochmals nach 28′ unter denselben Bedingungen. In diesem Versuche zeigte sich auch nach 225′ nach dem Verschwinden der Papelrötung Anämie im Bereiche der früheren Papel sowie auch an Stelle früherer hyperämischer Protuberanzen.

Auch in Versuch 10 208 sah die Papel nach 200′ anämisch aus, mit einem schwachen roten Randring um die Erosion.

Auffällig ist, daß diese anämischen Phänomene nur bei den Erwachsenen 101 und 102 auftraten, nicht bei den Kindern.

Unter diesen zeigten nur die Säuglinge anämische Randringe an Stelle der Erhebung der Urtica, ein Phänomen, das nicht von derselben Natur sein dürfte.

Generated on 2019-10-04 22:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

7. Protuberanzen.

Auf der Höhe der Kuhpockenimpfung sehen wir es sehr häufig, daß lymphangitische Streifen von der Area aus gegen die Achselhöhle ziehen; auch bei starken Tuberkulinreaktionen ist eine Streifenbildung nicht selten. Daß aber ähnliche Protuberanzen auch bei einem Prozesse sich zeigen können, in dem keine Giftwirkung eine Rolle spielt, war mir neu; diese Tatsache ist jedenfalls einer pathologisch-physiologischen Untersuchung wert.

Eine Bildung von deutlichen Protuberanzen fand sich hier bei 2 Versuchspersonen.

Die Ausläufer traten auf 10 207: 14′ „zarter Ausläufer",
10 208: 18′ „ein Fortsatz zur Vene".
Als Rudimente der Ausläufer sind anzusehen: 10 301—10 304 14′ „Aula zackig",
10 501 18′ „Aula zackig".
Ein weiteres Wachstum der Ausläufer fand statt:
10 207. 31′ neue zarte Ausläufer.
10 208. 33′ Ausläufer größer.
10 301—10 304. 33′ weiteres Wachstum der Ausläufer.

Die Protuberanzen traten also ziemlich einheitlich zwischen 14—18 Minuten auf, wuchsen nach 31—33′ weiter an; ihre Rückbildung erfolgte durch Abblassen: von 47′ an (10 207), nach 51′ (10 208), zwischen 80′ und 117′ (103).

Die Abbildungen Fig. 5 u. 9 illustrieren das Aussehen der Protuberanzen.

Gesamtbild.

Wenn wir nun wieder von den einzelnen Faktoren der traumatischen Reaktion absehen und nur den Durchmesser der affizierten Hautzone im Auge behalten, so können wir sagen:

Die traumatische Reaktion hat zwei Höhepunkte. Der erste besteht in dem sofort nach der Impfung auftretenden, flüchtigen Erythem, das am deutlichsten ungefähr nach einer Minute ausgebildet ist.

Der zweite Höhepunkt tritt dann ein, wenn die um die Urtica gelegene Aula ihre größte Ausdehnung erreicht.

Manche Individuen zeigen nur den ersten (106, 107), manche nur den zweiten (101), manche beide Höhepunkte (102—105).

Über die ganzen Versuchsresultate gibt die Tabelle auf S. 207 Aufschluß, in welcher folgende Rubriken aufgenommen sind.

1. Alter der Versuchspersonen (40, 36, 13, 11, 9, $^1/_{12}$ Jahr und 0 Jahr — die Frühgeburt).

2. Das erste Maximum der Reaktion, die Erythembildung.

Die Zeit des Auftretens schwankt zwischen 7 Sekunden und 2 Minuten, die Größe des Erythems zwischen 10 und 30 mm Durchmesser; die Intensität des Erythems betrug durchwegs Stufe 1.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:12 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Alter in Jahren	Versuch Nr.	Erythem Zeit	Erythem Durchmesser mm	Erythem Intensität	Minimum Zeit	Minimum Durchmesser mm	Minimum Intensität	Zweites Maximum Zeit Min.	Zweites Maximum Durchmesser mm	Zweites Maximum Intensität	Beginn des Abfalles Zeit Min.	Beginn des Abfalles Durchmesser mm	Beginn des Abfalles Intensität	Letzte Notierung Zeit Min.	Letzte Notierung Durchmesser mm	Letzte Notierung Intensität
40	10101	—	—	—	—	—	—	42	5	3	59	5	3	100	3	3
	2	—	—	—	—	—	—	82	5	1	59	5	3	100	4	3
	3	—	—	—	—	—	—	25	6,5	4	59	6	3	100	3	3
36	10201	—	—	—	—	—	—	25	10	6	63	9,5	3	142	3	1
	2	—	—	—	—	—	—	25	9,5	4	52	7,5	3	142	2	3
	3	—	—	—	—	—	—	29	7	6	63	6,5	3	142	3	3
	4	2′	30	1	7′	3	5	22	6	6	52	6	3	104	2	1
	5	2′	30	1	7′	4	5	22	6	6	52	5	3	104	2	1
	6	2′	25	1	7′	4	5	17	6	3	52	7	3	104	3	7
	7	0′ 30″	15	1	5′	7	1	35	20	4	50	10,5	4	225	(7)	(5)
	8	1′	20	1	7′	5	4	33	11,5	1	51	10	1	200	(3)	(7)
13	10301	1′	diff.	1	4′ 30″	3,5	3	38	9,5	4	58	9,5	1	117	5	3
	2	1′	„	1	4′ 30″	3,5	1	27	7	4	58	7	1	117	3	3
	3	1′	„	1	4′ 30″	4	1	27	6,5	4	58	6,5	1	117	3	3
	4	(1′)	(5)	(4)	—	—	—	27	7,5	4	58	7,5	1	117	4	3
11	10401	1′ 30″	15	1	—	—	—	18	7	1	66	6	3	—	—	—
	2	1′ 30″	10	1	—	—	—	23	7	1	66	5	3	—	—	—
	3	1′ 30″	10	1	—	—	—	23	5	1	66	4	3	—	—	—
	4	—	—	—	—	—	—	23	3	1	—	—	—	—	—	—
9	10501	0′ 35″	20	1	7′	4	1	21	7	1	49	6,5	3	139	3	2
1/12	10601	0′ 10″	28,5	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0	10701	—	diff.?	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	140	2	3
	2	0′ 7″	30	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	130	3	3
Summe der Fälle:			16		9	9		20	20	20	19	19	19	18		
„ „ Zahlen:					53′ 5″	38		534	149	—	1091	130	—	—	2 4	1 4
Durchschnitt:					6′	4,2		26,7	7,45	1,7	57	6,8	—	—	3 10	2 1
										3,2			1 5		4 2	3 11
Maximum:		2′	30	1	7′	7	5	42	20	4,7	66	10,5	3 13	225	5 1	5 1
Minimum:		0′ 7″	10	1	4′ 30″	3	1	17	3	6,4	49	4	4 1	100	7 1	7 7

Auszunehmen ist nur Versuch 10 304, bei dem die schon erwähnte starke Rötung im Durchmesser von 5 mm eintrat.

3. Das Minimum der Reaktion — die Zwischenzeit zwischen Erythem und Aula. Es ist nur dort nachzuweisen, wo sowohl ein deutliches Erythem als auch ein deutliches Ansteigen der Aula zu verzeichnen war, fehlt daher in den ersten Versuchen, sowie in den Versuchen bei den kleinsten Kindern 106 und 107, die keine Aulabildung zeigten.

Das Minimum fiel in den verwertbaren 9 Fällen auf die Zeit zwischen 4′ 30″ und 7′, im Durchschnitt auf 6 Minuten; die Ausdehnung der Reaktion betrug in dieser Phase 3—7 mm, im Durchschnitt 4,2 mm, die Intensität schwankte zwischen der Stufe 1 und 5.

4. Das zweite Maximum der Reaktion — der Höhepunkt von Aula und Urtica, unterstützt durch Protuberanzen — konnte bei 20 Fällen bestimmt werden.

Dieses Maximum wurde 17—42 Minuten nach der Impfung erreicht, im Durchschnitte nach 26,7 Minuten. In der millimetrischen Ausdehnung finden sich große Verschiedenheiten. Wenn wir von dem allerkleinsten, durch besonders schwache Skarifikation bedingten Durchmesser von 3 mm (10 404) und dem größten, durch eine lange Protuberanz vorgetäuschten Durchmesser von 20 mm (10 207) absehen, variieren die Durchmesser zwischen 5—11,5 mm. Der Durchschnitt beträgt 7,45. Die Intensität der Reaktion zur Zeit des Maximums war keine bedeutende: niemals fand sich eine Vollreaktion der Stufe 8 mit deutlicher Rötung und Tastbarkeit; starke Rötung in 11 Fällen, sonst nur undeutliche Rötung und undeutliche Tastbarkeit.

5. Der Beginn des Abfalles — die ersten Zeichen der Involution des Prozesses in bezug Rötung oder Tastbarkeit — ist schwer exakt anzugeben. Nach den Protokollen können wir ihn in 19 Fällen einigermaßen bestimmen. Ziemlich einheitlich sind hier die zeitlichen Angaben: Die Involution beginnt 49 bis 66, im Durchschnitt 57 Minuten nach dem Trauma.

Die Größe der Papel beträgt um diese Zeit 4—10,5 mm, im Durchschnitt 6,8 mm; die Intensität ergibt nur noch in einem Falle eine deutliche Rötung.

6. Die letzte Notierung, die 100—225 Minuten nach der Impfung ausgeführt wurde, zeigt, wie rasch die Reaktion verschwindet. Wenn wir von den mehrfach erwähnten Ausnahmen 10 207 und 10 208 absehen, in denen die Tastbarkeit der Papel so lange erhalten blieb, hat nach 100—142 Minuten die Reaktion nur mehr eine Größe von 2—5 mm (4 mal 2 mm, 10 mal 3 mm, 2 mal 4 mm, 1 mal 5 mm) im Durchschnitte von 3 mm, sie ist in keinem Falle mehr intensiv gerötet oder tastbar.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Zusammenfassung.

Die traumatische Cutanreaktion — die Reaktion der Haut nach oberflächlicher Bohrung mit dem sterilen Impfbohrer ohne Zufügung einer toxischen Substanz — ist eines der primitivsten Phänomene der pathologischen Physiologie.

Diese Reaktion wurde hier einer genauen Untersuchung unterzogen: ihre Eintrittszeit, ihr durchschnittlicher Anstieg und Ablauf wurden studiert. Sie erreicht innerhalb der ersten Minute ein erstes Maximum, das Erythem, dann bildet sich eine Urtica, die sich mit einer Aula umgibt. Urtica und Aula verschmelzen zu einer flachen Papel, die ungefähr eine halbe Stunde nach der Impfung den Höhepunkt ihrer Ausdehnung, das zweite Maximum der traumatischen Reaktion erreicht, eine Stunde nach der Impfung sich zu verkleinern beginnt, und etwa 2 Stunden nach der Impfung kaum noch wahrzunehmen ist.

Die vorliegende Untersuchung beschränkt sich auf das klinische Durchschnittsbild. Eine Erklärung der Phänomene ist nicht versucht worden. Die großen Variationen der Reaktion nach der Intensität der Bohrung, nach dem Alter und der Individualität der Versuchspersonen versprechen für ein eingehendes Studium nach pathologischen und physiologischen Gesichtspunkten eine interessante Ausbeute.

Generated on 2019-10-04 22:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Über die Wirkung von Strophanthin und Digitoxin auf die Atmung des Kaninchens.

Von

Eberhard Gross.

(Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Freiburg [Direktor: Professor Straub].)

Mit 9 Textfiguren.

(*Eingegangen am 21. Juli 1914.*)

Unter den zahlreichen Arbeiten über die Digitalisstoffe und das Strophanthin finden sich wenige, in denen auch die Wirkung dieser Stoffe auf die Atmung erwähnt wird. Auf Veranlassung von Prof. W. Straub habe ich mich deshalb mit dem speziellen Studium der Atmungswirkung dieser Substanzen befaßt.

Die frühesten Angaben über die Wirkung des Digitalisinfuses auf die Atmung fand ich in einer Publikation L. Traubes[1]) aus dem Jahre 1851. Neben der Herzwirkung ist dort in einigen Tabellen auch die Atemwirkung des Infuses beim Hunde verzeichnet. Das Medikament wird in die freipräparierte Jugularis injiziert. Keine Narkose. Atem- und Herzfrequenz werden gezählt. Unter 9 der für uns dort in Betracht kommenden Fälle ist in 8 Fällen eine deutliche Zunahme der Atemfrequenz bei kleineren Dosen und eine Abnahme der gesteigerten Frequenz bei noch größeren Dosen zu beobachten. In einem Fall, bei dem die anfängliche Frequenz schon eine sehr hohe war, sehen wir von vornherein nur eine Abnahme. Traube, dem es nur auf die Herzwirkung ankommt, bespricht diese Befunde in seiner Arbeit nicht weiter.

Gourvat[2]) beobachtet, daß kleine Dosen die Respiration verlangsamen und das Volumen vergrößern, große Dosen hingegen die Atmung beschleunigen. Er führt diese Phänomene auf die Störung der Zirkulation zurück.

Koppe[3]) beschreibt die finale Asphyxie des Kaninchens bei Digitoxinvergiftung.

Zerner[4]) ist der erste, der Messungen des Atemvolumens nach Digitalis anstellt. In 4 an Hunden mit Digitalin aus der Fabrik von Trommsdorff ausgeführten

---

[1]) L. Traube, Gesammelte Beiträge zur Pathol. u. Physiologie. Versuche über die Wirkung der Digitalis. Aus dem 2. Jahrgang der Charité-Annalen 1851.

[2]) Gourvat, Gazette médicale de Paris 1871.

[3]) Koppe, Untersuchngen über die pharmakologischen Wirkungen des Digitoxins, Digitalins und Digitaleïns. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **3**. 1875.

[4]) Zerner, Über den Einfluß der Digitalis auf die Respiration. Wiener klin. Wochenschr. 1891.

Generated on 2019-10-04 22:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Versuchen zeigt er, wie bei kleineren Gaben das Volumen in der Zeiteinheit vorübergehend zunimmt. Bei häufiger Wiederholung der Gaben nahm in 2 von den 4 Fällen das Volumen kurz vor dem Tode wieder ab, ohne jedoch unter den Ausgangswert zu fallen. In den beiden anderen Fällen konnte nur eine konstante Vermehrung des Volumens beobachtet werden. Der Tod trat in allen Fällen als Herztod auf. In 2 Fällen wurde die Respiration noch eine Zeitlang ausgelöst.

Zerner versucht diese Befunde auf Blutdruckschwankungen in den Lungencapillaren ausgehend von der Änderung der Herztätigkeit zurückzuführen. Bei gesteigerter Herzarbeit im 1. Stadium der Digitaliswirkung wird der Lungenkreislauf entlastet, der Capillardruck nimmt ab und die Lunge ist dadurch imstande, mehr Luft zu inspirieren. Im 2. Stadium bei verminderter Herzarbeit dagegen tritt durch Stauung im kleinen Kreislaufe nach von Basch die Lungenstarrheit ein. Die Lunge kann daher ceteris paribus nicht mehr soviel Luft fassen. Dementsprechend ist in den Zernerschen Versuchen in diesem Stadium die pro Zeiteinheit inspirierte Luftmenge zwar nicht unter den Anfangswert gesunken, doch wird mit der von ihm angewandten Methodik gleichzeitig eine unverhältnismäßig viel höhere Verstärkung der aufgewandten Atmungsarbeit verzeichnet.

F. Frank[1]) leugnet jede Beeinflussung der Atmung durch Digitalis und Strophanthin.

Die ausführlichsten Angaben über unser Thema finden sich bei Jernaux[2]). Er macht Versuche mit Digitaline de Nativelle und Blätterinfus am Kaninchen. In einem Falle, in dem ein Tier 8 Tage lang je die halbe letale Dosis Digitaline erhält, fällt die Atmung wie der Puls konstant (von rund 80 auf rund 35 am 8. Tage, 5 Stunden vor dem Tode).

Gibt er die volle letale Dosis, intravenös, die in wenigen Stunden tötet, so wird die Atmungsfrequenz zuerst stark gesteigert, um dann bis zum Tode wieder zu fallen. (Atmung vor Versuch 92, 10 Min. nach Gabe 150, 2 Stunden später Dyspnöe, Tod nach 15 Stunden.)

Bei einer $1^1/_2$—2fach letalen intravenösen Dosis tritt gleichzeitig mit der Pulsverlangsamung eine Steigerung der Atmungsfrequenz ein. Dabei wird die Atmung oberflächlicher. Die Frequenzsteigerung der Atmung und die Verlangsamung des Pulses können so weit gehen, daß ein Zustand von Isochronismus eintritt.

Auch Volumenmessungen finden sich bei Jernaux. Er berichtet, daß bei intravenöser Injektion anfänglich entsprechend der Frequenzsteigerung auch eine Volumenzunahme, in späteren Stadien aber, solange die Frequenz noch im Steigen begriffen, schon eine starke Volumenabnahme bemerkbar ist.

Das Herz vom Kaninchen, dem Meerschweinchen, der Ratte, der Taube schlägt, wenn es nach dem Tode des Tieres durch Digitaline unter künstliche Zirkulation gebracht wird, weiter. Jernaux hat nach dem Tode bis zu $^1/_2$ Stunde mit dem Einsetzen der künstliche Zirkulation gewartet und dann immer noch ein Weiterleben des Herzens beobachten können.

Bemerkenswerte Resultate erzielt Jernaux auch bei der Anwendung der künstlichen Atmung. In einem Stadium der Vergiftung, in dem schon ausgesprochene Herzsymptome zu beobachten sind, setzt er mit der künstlichen Atmung ein und bemerkt, daß die Herzsymptome damit sofort verschwinden. Diese aber kehren nach dem Aussetzen der künstlichen Atmung ebenso rasch wieder. Bei der mit der künstlichen Respiration eintretenden Pulsbeschleunigung steigt der Blutdruck nur um ein geringes. Bei einfach letaler Dosis kann durch künstliche Atmung das Kaninchen gerettet werden: nach $1^1/_2$—2 Stunden atmet es spontan und die Atmung

[1]) F. Frank, Bull. de l'Ac. de Méd. 1895.

[2]) Nestor Jernaux, Sur le mécanisme de l'intoxication digitalique. Arch. Internat. de Pharmacodynamie et de Therapie **18**. 1908.

Generated on 2019-10-04 22:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

wird in kurzer Zeit wieder normal. Gibt man aber die $1^1/_2$—2fach letale Dosis, so fällt der Blutdruck trotz künstlicher Atmung, und das Tier stirbt. Jernaux führt die Verschlechterung der Atmung auf die Lähmung der Rumpfmuskulatur zurück.

Über die Atemwirkung von Strophanthin berichtet Gröber[1]) in einer Arbeit über Strophanthidin. Nach seinen Angaben wird Strophanthin im Organismus durch Zuckerabspaltung in Strophanthidin verwandelt und wirkt als solches. Für beide Stoffe stellt er eine Verlangsamung der Atmung beim Kaninchen nach intravenöser Applikation fest. Der Tod tritt durch zentrale Atemlähmung ein, das Herz schlägt noch eine Zeitlang weiter. Auch beim Frosch sah er bei Applikation von Strophanthidin in den Lymphsack in 13 Fällen 12 mal den Atemstillstand vor dem Herzstillstand eintreten.

Eigene Versuche.

Sämtliche Versuche wurden von mir am Kaninchen angestellt. Über die Applikationsform wird jeweils an Ort und Stelle berichtet. Als Medikament diente das Strophanthin Cryst. nach Thoms von E. Merck und als Vertreter der Digitalissubstanzen das Digitoxin. Cryst. derselben Firma. Von Strophanthin wurde unter Zusetzung von 5% Alkohol eine Stammlösung 1: 1000 hergestellt und diese in Ampullen zu 1 ccm verwahrt. Das in Wasser schwer lösliche Digitoxin wurde zuerst in absolutem Alkohol im Verhältnis 1: 500 gelöst, diese Lösung durch Zugabe von Aqua destill. zur Stammlösung im Verhältnis 1: 1000 verdünnt und in Ampullen zu 1 ccm gefüllt. Alle Dosen sind im folgenden auf 1 kg Körpergewicht reduziert angegeben. Dieses wird deswegen bei den einzelnen Versuchen nicht erwähnt. Verwendet wurden Tiere mittleren Gewichts.

Sämtliche Versuchstiere sind durch geringe subcutane Gaben von Urethan narkotisiert. Während der in vielen Fällen nötigen Operation (Tracheotomie, Freipräparieren der Jugularis, Carotis, N. vagus) wurde im Bedarfsfalle noch wenig Äther gegeben. Da die Atmung des nicht narkotisierten Kaninchens durch Schreck und Angst usw. im stärksten Maße beeinflußt wird, so war, um von äußeren Einflüssen unabhängig zu sein, eine Narkose unbedingt erforderlich. Urethan soll nach Schmiedebergs[2]) Angaben Herz und Atmung nicht schädigen. In allen von mir beobachteten Fällen ist die Atmungsfrequenz — übereinstimmend mit den Erfahrungen Trendelenburgs[3]) — in der Urethannarkose zwar etwas herabgesetzt, doch mag dies schon durch das ruhige Verhalten des Tieres allein bedingt sein. Um möglichst gleiche Vorbedingungen zu bekommen, erhielten alle Tiere ungefähr 1,0 g pro Kilogramm Körpergewicht. Nur bei sehr lange dauernden Versuchen wurde verschiedentlich etwas mehr gegeben.

---

[1]) A. Gröber, Über Strophanthidin. Archiv. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **72**.

[2]) Schmiedeberg, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **20**. 1885.

[3]) Paul Trendelenburg, Pharmakologische Prüfung der Schwefelsäureester des Atropins und Scopolamins. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **43**.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Als kleinste letale Dosis wird für das Kaninchen bei intravenöser Applikation angegeben:

für Strophanthin
- von Heffter und Sachs[1]) (Injektion) . 0,25 mg pro kg
- von Gröber[2]) (Injektion) . . . . . . 0,22 „ „ „
- von Hatcher[3]) (Infusion) . . . . . . 0,2 „ „ „

für Digitoxin
- von Hatcher (Infusion) . . . . 1,0 „ „ „

für Digitaline de Nativelle
- von Jernaux[4]) (Injektion) . . . . . . 2,0 „ „ „

Aus denjenigen meiner Versuche, in denen die Tiere nur mit Strophanthin bzw. Digitoxin intravenös behandelt wurden, ergibt sich:

Tabelle I.
Strophanthin.

Nr.	Dosis mg	Applikationsart	Tod
1	0,25	Injekt.	+
2	0,1	„	—
3	0,15	„	—
10	0,15	Infus. 1 : 50 000	+
12	0,2	„ „	+

Tabelle II.
Digitoxin.

Nr.	Dosis mg	Applikationsart	Tod
6	0,1	Injekt.	—
7	0,6	„	—
8	0,8	„	—
9	1,2	„	—
13	1,0	Infus. 1 : 50 000	—
14	2,2	„ 1 : 25 000	+
16	0,8	„ 1 : 25 000	+
20	1,5	„ 1 : 25 000	+
21	1,3	„ 1 : 25 000	+

Danach liegt die letale Dosis für Strophanthin bei 0,15—0,2 mg pro Kilogramm. Für Digitoxin differieren die letalen Dosen erheblich. Der Durchschnitt der Infusionsversuche ergibt 1,45 mg pro Kilogramm.

In der Folge mögen der besseren Übersicht halber die mit Strophanthin und Digitoxin vorgenommenen Versuche getrennt besprochen werden.

Versuche mit Strophanthin.

Messung von Frequenz und Volumen.

In den 3 ersten Versuchen, bei denen es mir auf die Beobachtung einer etwaigen Frequenzveränderung der Atmung nach intravenöser Applikation ankam, war die Versuchsanordnung folgende: Dem in Urethannarkose daliegenden Tiere, das durch Einpackung in Tücher

[1]) Heffter und Sachs, Vergleichende Untersuchungen über Strophanthusglykoside. Biochem. Zeitschr. **40**.

[2]) Gröber, l. c.

[3]) Hatcher, The Persistence of Action of the Digitalins. Arch. of Internal Medicine **10**. 1912.

[4]) Jernaux, l. c.

Generated on 2019-10-04 22:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

und Bestrahlung durch eine elektrische Birne vor Abkühlung bestmöglich geschützt ist, wird nach der von H. Wolff[1]) geschilderten Methode R. Böhms eine feine Kanüle in das eine Nasenloch eingeführt und mit einem Heftpflasterstreifen fixiert. Durch einen Gummischlauch ist die Kanüle mit einer Mareyschen Kapsel endständig verbunden. Die Atemfrequenz läßt sich so bequem auf einem Kymographion registrieren. Die Applikation geschah in die gestaute Ohrvene.

Tabelle III gibt die gemachten Beobachtungen wieder:

Tabelle III.

Nr.	Dosis mg	Frequenz vor Versuch	Steigerung bis	Verminderung bis	was zuerst?
1	0,25	34	55	30 bzw. 0	+
2	0,1	32	64	keine	
3	0,15	120	152	52	+

+ bezeichnet Steigerung. — bezeichnet Verminderung.

In Versuch Nr. 1 tritt noch während der $1^1/_2$ Minuten dauernden Injektion eine Steigerung der Frequenz ein, deren Maximum nach wenigen Sekunden erreicht ist. Von da ab haben wir eine rasch zunehmende Verlangsamung bis zu 30. Dann stirbt das Tier unter Krämpfen nach 7 Minuten.

Versuch 2. Auch hier ist noch während der 3 Minuten dauernden Injektion eine Beschleunigung zu beobachten, die ihr Maximum nach $^1/_2$ Stunde erreicht. Dann fällt die Atmung wieder. Nach 3 Stunden ist sie auf 52 gesunken und erreicht erst am nächsten Morgen ihre Norm wieder.

Im 3. Versuch ist das Maximum der Beschleunigung nach ca. 7 Minuten erreicht. Von da ab konstantes Sinken bis unter die Norm. Nach 5 Stunden auf 52 angelangt.

In allen 3 Fällen sehen wir eine nicht unbeträchtliche Steigerung der Atmungsfrequenz, die rasch nach der Injektion eintritt, die jedoch nur kurze Zeit anhält. Bei Versuch 1 und 3 sinkt die Frequenz darauf unter den Ausgangswert, bei 3 sogar um ein sehr beträchtliches. Bei Nr. 2, das ca. die Hälfte der letalen Dosis erhalten hat, tritt ein Sinken unter den Ausgangswert nicht ein.

In den nächsten 3 Versuchen wird das Strophanthin mit 0,9 proz. NaCl 1 : 50 000 verdünnt und nach der Methode von Hatcher[2]) ganz allmählich aus einer Bürette in die freipräparierte Vena jugularis infundiert. Diese Applikationsform ermöglicht eine viel exaktere Messung der eben wirksamen bzw. eben letalen Dosis als die Injektion und läßt das Medika-

[1]) H. Wolff, Untersuchungen am Atemzentrum über Synergismus und Antagonismus von Giften. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 74.

[2]) Hatcher, l. c.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

ment ganz langsam in gleichmäßigem Strome an den Ort seiner Wirkung gelangen, wodurch das Gesamtbild der Giftwirkung in die Breite gezogen wird und sich viel besser in allen seinen Einzelheiten beobachten läßt. Die Frequenzregistrierung ist dieselbe wie bei Versuch 1—3.

Tabelle IV.

Nr.	Dosis mg	Frequenz vor Versuch	Steigerung bis	Verminderung bis	was zuerst?
10	0,15	48	70	40	—
11	0,08	34	46	keine	
12	0,2	38	46	42 bzw. 0	+

Alle 3 Fälle endigen letal, Nr. 11 schon bei der erstaunlich niederen Dosis von 0,08 mg pro Kilogramm. Das Tier hatte 14 Tagen vorher 0,1 mg Strophanthin pro Kilogramm gut vertragen. Wegen dieser außergewöhnlichen Verhältnisse habe ich das Tier in die Berechnung der letalen Dosis nicht mit einbezogen. Da bei ihm die Frequenzsteigerung aber deutlich zum Ausdruck kam, so ist es hier mit aufgeführt. Alle 3 Fälle zeigen eine Frequenzsteigerung. Nr. 10 ein vorhergehendes Sinken. Wie wir später sehen werden, müssen wir das Verhalten der Frequenz bei Nr. 10 als ein außergewöhnliches ansehen, wie es hin und wieder einmal zu beobachten ist. Bei Nr. 10 und 11 hält die Steigerung bis zu dem plötzlich eintretenden Tod an. Nur Nr. 12 zeigt ein vorhergehendes Fallen der Frequenz.

Von welcher Dosis ab die Frequenzsteigerung auftritt, zeigt folgende Zusammenstellung:

Nr. 10 von 0,077 mg ab
Nr. 11 von 0,066 ,, ,,
Nr. 12 von 0,093 ,, ,,

Teilweise niederere Werte werden die folgenden Versuche aufweisen. Bei ihnen handelte es sich darum, neben der Frequenzregistrierung auch eine exakte Messung des in der Zeiteinheit inspirierten Luftvolumens zu ermöglichen. Zu diesem Zweck wurden die Tiere tracheotomiert und in die Trachea eine Kanüle eingebunden. Die Kanüle wurde nun unter Erstrebung eines möglichst kleinen toten Raumes zwischen 2 gleichgerichtete leicht spielende Ventile so orientiert, daß die Exspirationsluft nach einer Gasuhr abströmte. Zwischen die beiden Ventile kam als Nebenschluß die Frequenzregistrierung zu liegen. Um den sich bemerkbar machenden geringen Widerstand, den die Gasuhr dem eintretenden Luftstrome bietet, vollständig auszuschalten, wurde diese vorher an ihrer Austrittsöffnung mit der Wasserstrahlsaugpumpe verbunden. Durch eine vermittels eines Schraubenquetschhahnes beliebig zu vergrößernde Nebenöffnung der Schlauchleitung zwischen Saug-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

pumpe und Gasuhr kann die Saugwirkung auf die Gasuhr so genau abgestuft werden, daß die Saugkraft, bei der die Gasuhr eben nicht mehr geht, exakt eingestellt werden kann. Der in die so vorbereitete Gasuhr eintretende Luftstrom hat nun keinen Widerstand mehr zu überwinden.

Versuch 24, bei dem in 4 Etappen zusammen 0,6 mg pro Kilogramm injiziert wurden, zeigte kein Resultat; die wirksame Dosis ist noch nicht erreicht.

Fig. 1 zeigt Versuch Nr. 25. Es tritt auch hier ein bemerkenswertes Resultat erst ein, nachdem 0,06 mg gegeben sind. Die Kurve zeigt auch deutlich, daß die Wirkung nur eine vorübergehende ist, und daß Volumenzunahme und Frequenzsteigerung annähernd parallel laufen. Das Stadium der Hemmung ist bei diesem Versuche, bei dem im ganzen 0,14 mg pro Kilogramm gegeben wurden, noch nicht erreicht.

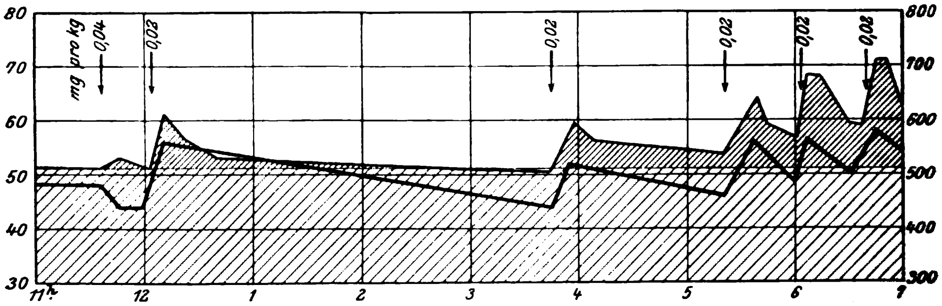


Fig. 1. Nr. 25. Die Zahlen links bedeuten die Frequenz, die Zahlen rechts das Volumen in ccm. Die untere Linie gibt die Frequenz, die obere das Volumen an. 500 ccm pro Minute ist das Anfangsvolumen.

Tabelle V bringt das Resultat des Versuches Nr. 26, Tabelle VI das des Versuches Nr. 28.

Tabelle V.

Nr.	Zeit	Dosis mg	Frequenz	Volumen
26	11h 20′	—	42	410
	11h 21′	0,03	—	—
	12h	—	44	450
	12h 04′	0,03	—	—
	12h 16′	—	56	590
	4h 10′	—	52	520
	6h 30′	—	54	490

Tabelle VI.

Nr.	Zeit	Dosis mg	Frequenz	Volumen
28	4h 20′	—	66	1080
	4h 30′	0,04	—	—
	4h 40′	—	66	1250
	5h	—	—	1200
	5h 15′	—	—	1080
	5h 35′	—	—	1130
	6h	—	—	1040
	6h 45′	—	—	1050
	6h 50′	0,03	—	—
	7h	—	80	1180

Es ist in allen Tabellen das Volumen pro Minute gedacht.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

In Nr. 26 ist schon bei einer Dosis von 0,03 eine geringe Förderung zu beobachten. Innerhalb 6 Stunden bleibt dann nach der 2. Dosis das Volumen über die Norm gesteigert. Bei Versuch 28 tritt bei der Dosis von 0,04 schon eine recht erhebliche Steigerung des Volumens ein, während die Frequenzsteigerung erst bei der 2. Dose einsetzt. Die Volumenabnahme von $4^{h}\,40'$ ab geschieht etwas unregelmäßig.

Während Versuch 25, 26 und 28 nur das Stadium der vorübergehenden Förderung zeigen, ist bei den nächsten 3 Versuchen auch das Stadium der Frequenz- und Volumenverminderung unter den Ausgangswert zu beobachten. Bei Versuch 23 und 29 wurde die subcutane, bei Versuch 5 die intramuskuläre Applikationsform gewählt.

Tabelle VII.

Nr.	Zeit	Dosis mg	Frequenz	Volumen
23	$11^{h}\,29'$	—	66	630
	$11^{h}\,30'$	0,3	—	—
	$12^{h}\,15'$	—	96	1100
	$1^{h}\,35'$	—	50	250
	$1^{h}\,38'$	Exitus.		

Tabelle VIII.

Nr.	Zeit	Dosis mg	Frequenz	Volumen
29	$12^{h}\,30'$	—	42	530
	$12^{h}\,33'$	0,1	—	—
	$12^{h}\,45'$	—	44	560
	3^{h}	—	46	520
	$3^{h}\,30'$	0,1	—	—
	$4^{h}\,30'$	—	62	680
	6^{h}	—	56	560
	$6^{h}\,02'$	0,1	—	—
	$6^{h}\,30'$	—	—	560
	$6^{h}\,45'$	—	—	480
	$6^{h}\,58'$	—	40	450
	$4^{h}\,05'$	getötet.		

Tabelle IX.

Nr.	Zeit	Dosis mg	Frequenz
5	$5^{h}\,15'$	—	46
	$5^{h}\,17'$	0,74 intramusk.	—
	$5^{h}\,55'$	—	110
	$6^{h}\,15'$	—	76
	$6^{h}\,45'$	—	40
	$6^{h}\,55'$	Exitus.	

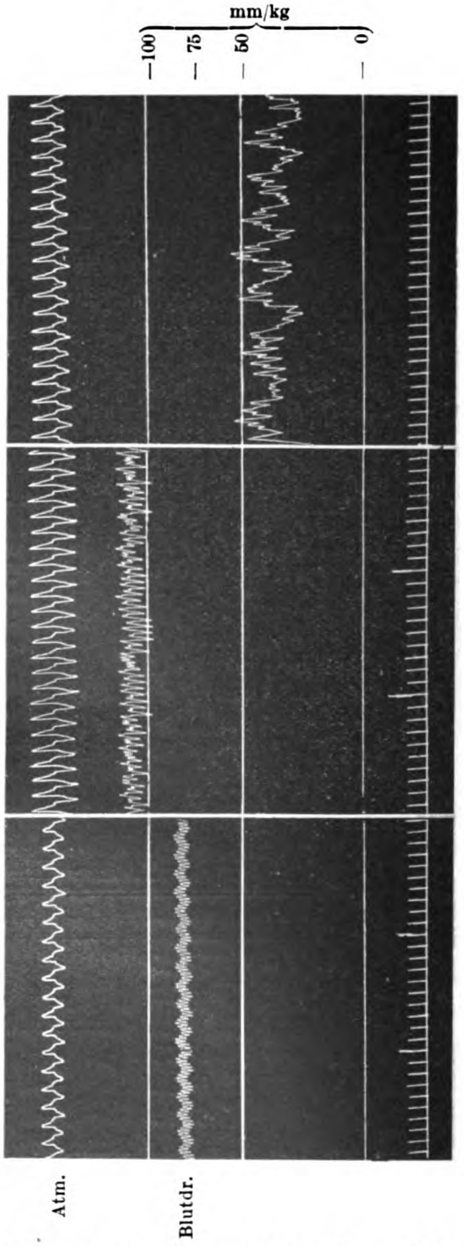
Tabelle VII gibt nur die Kardinalpunkte des Versuches Nr. 23. Das An- und Absteigen von Frequenz und Volumen trat hier nicht regelmäßig fortschreitend, sondern intermittierend auf, was wohl durch die unregelmäßige Resorption bei subcutaner Applikation erklärt werden darf.

Bei Versuch Nr. 29 wird durch die 3. Gabe um $6^{h}\,02'$ keine Steigerung, sondern nur noch eine Verminderung des Volumens hervorgerufen.

Generated on 2019-10-04 22:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Verhalten von Herzaktion und Blutdruck.

Von Gröber[1]) ist gesagt worden, daß nach letalen Strophanthindosen der Tod durch Atemlähmung eintrete. In seinen am Kaninchen gemachten Versuchen habe das Herz nach dem Stillstand der Atmung noch kurze Zeit weitergeschlagen. Um mich über diese Frage, sowie über das Verhalten der Herzaktion und des Blutdrucks während der Atemförderung und -hemmung zu orientieren, habe ich in den Versuchen 11, 12, 23, 28 und 29 neben der Atemfrequenzregistrierung und Volumenmessung noch den Blutdruck aufgeschrieben. Eine Kanüle wurde in die Carotis gebunden und durch eine Metallröhre mit einem Tonometer verbunden. Die ganze Leitung Kanüle bis Tonometer wurde mit 10 proz. Magnesiumsulfat gefüllt und, um ein stärkeres Vordringen des Blutes in die Kanüle zu verhindern, vor Abnahme der Arterienklemme unter einen geringen Druck gesetzt.



a b c
Fig. 2. Nr. 12. a) Vor Beginn der Infusion, b) nach 0,12 mg pro kg, c) kurz vor dem Tod nach 0,2 mg pro kg.

Es ergab sich bei dieser Versuchsanordnung folgendes: Schon bei ungefähr $^1/_3$ der letalen Dosis tritt eine starke Arhythmie der Herzaktion ein, die verbunden mit starken Blutdruckschwankungen sich bis zum Exitus ständig steigert. Meist steigt anfänglich der Blutdruck etwas, um später ständig zu fallen.

[1]) Gröber, l. c.

Digitized by Google Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Fig. 2 zeigt Kurvenausschnitte aus Versuch Nr. 12 (Infusion 1:50 000), links vor Beginn der Infusion, in der Mitte auf der Höhe der Atemfrequenzsteigerung, nachdem 0,12 mg pro Kilogramm infundiert sind, rechts kurz vor dem Tod nach Infusion von 0,2 mg pro Kilogramm.

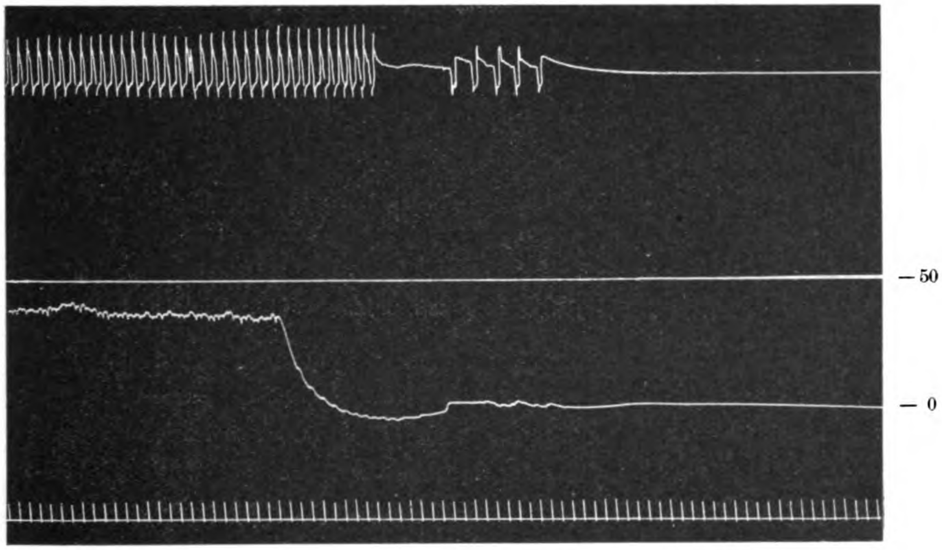


Fig. 3. Nr. 28. Tod nach sehr hoher Strophanthindosis.

Wir sehen also bei Strophanthinapplikation eine früh auftretende starke Schädigung des Herzens. Bei allen meinen Versuchen trat auch im Gegensatz zu Gröbers Erfahrungen der Herztod fast gleichzeitig mit dem Atemstillstand ein. Eher geht nach Fig. 3, die den Tod von Versuchstier Nr. 28 zeigt, der Tod des Herzens dem Atemstillstand voraus.

Ich habe mich auch in allen anderen Fällen, in denen der Blutdruck nicht registriert war, durch Auscultation oder sofortige Eröffnung des Thorax nach dem Stillstand der Atmung davon überzeugen können, daß das Herz keine Bewegungen mehr ausführte. In den Fällen 10, 11, 12 und 28 wandte ich auch sofort nach dem Atemstillstand künstliche Atmung[1]) an, ohne jedoch dadurch die Herzaktion zurückrufen zu können.

Studien über den Zustand des Atemzentrums.

Versuche mit Morphin und Strophanthin.

Um der sich aufdrängenden Frage, ob die bisher geschilderten Atmungsveränderungen nicht etwa rein abhängig von der gestörten Herz-

[1]) Mit Preßluft vermittels des Ganterschen Respirationsapparates.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

tätigkeit auftreten, nachzugehen, machte ich weiter folgende Versuche: Durch intravenöse Injektion von Morphin. hydrochl. wird das Atemzentrum annarkotisiert, hinterher wird Strophanthin ebenfalls intravenös injiziert.

Tabelle X.

Nr.	Zeit	Dosis mg	Frequenz
4	12^h	—	36
	$12^h 15'$	10,0 Mo.	—
	$12^h 21'$	—	22
	$12^h 22'$	0,1 Str.	—
	$12^h 55'$	—	24
	1^h	0,1 Str.	—
	$1^h 40'$	—	32
	$3^h 40'$	—	22

Tabelle XI.

Nr.	Zeit	Dos. mg	Frequenz
30	$5^h 30'$	—	54
	$5^h 37'$	10,0 Mo.	—
	$6^h 20'$	—	14
	7^h	0,1 Str.	—
	$7^h 10'$	—	34

Tabelle XII.

Nr.	Zeit	Dosis mg	Frequenz
32	$11^h 20'$	—	32
	$11^h 25'$	10,0 Mo.	—
	$11^h 30'$	—	6
	$11^h 42'$	0,32 Str.	—
	$11^h 42'$ Exitus.		

In Versuch 4, der durch Tabelle X illustriert wird, erhält das Tier die Medikamente in die gestaute Ohrvene. Die Frequenzsteigerung ist deutlich. Nach 2 Stunden ist die Strophanthinwirkung wieder verschwunden.

Die in Nr. 30 auftretende Beschleunigung der Atmung hat einen ganz unregelmäßigen Charakter, ist bald stärker bald schwächer. Die Frequenz 34 um $7^h 10'$ stellt das Maximum dar. Die Dosen wurden in die Jugularis injiziert[1]).

Nr. 32 hat nach der Morphininjektion eine ca. $1^1/_2$fache tödliche Dosis Strophanthin erhalten und stirbt daran nach ca. 2 Minuten. Während der Blutdruck auf 0 fällt, macht das Tier rasch hintereinander noch mehrere Atemzüge. Es kommt also auch hier der Reiz noch zum Ausdruck. Siehe Fig. 4!

Versuch 4 zeigt deutlich, daß es sich hier tatsächlich um eine Abschwächung der Morphinnarkose handelt, denn 2 Stunden nach dem

[1]) Ein weiterer Versuch dieser Reihe, bei der nach der Morphingabe (10,0 mg) nur eine sehr geringe Dosis Strophanthin (0,03 mg) intravenös injiziert wurde, zeigte eine auffallende Verstärkung der Morphinwirkung. Da mir die Erklärung für dieses überraschende Ergebnis fehlt, kann ich hier auf die Einzelheiten des Versuches nicht eingehen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Maximum des Reizes kommt die Morphinwirkung wieder ganz zum Ausdruck. Es kann demnach nicht ein Nachlassen der Morphinnarkose an sich sein.

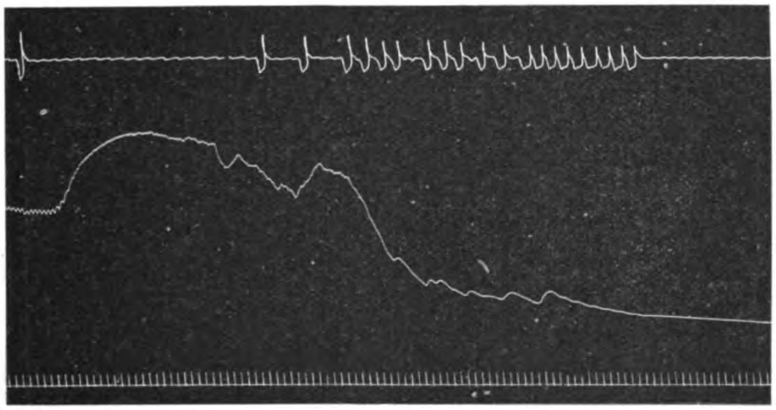


Fig. 4. Nr. 32. Mit 10,0 mg Mo. pro kg behandeltes Tier, das hinterher eine $1^1/_2$ fach letale Dosis Stroph. erhalten hat.

Versuche mit dem Schwefelsäureester des Atropins.

Bei dem nächsten Versuch wird durch intravenöse Injektion mit Strophanthin das Stadium der Atemhemmung erreicht und dann ebenfalls intravenös der von P. Trendelenburg[1]) auf seine pharmakologische Wirkung geprüfte Schwefelsäureester des Atropins injiziert. Nach Trendelenburgs Angaben übt der Ester in der hier angewandten Konzentration einen intensiven Reiz auf das Atemzentrum aus, ohne von anderweitigen Nebenerscheinungen begleitet zu sein. Auch in meinem Versuche spricht das Atemzentrum noch sehr gut auf den Reiz des Atropinschwefelsäureesters an.

Tabelle XIII.

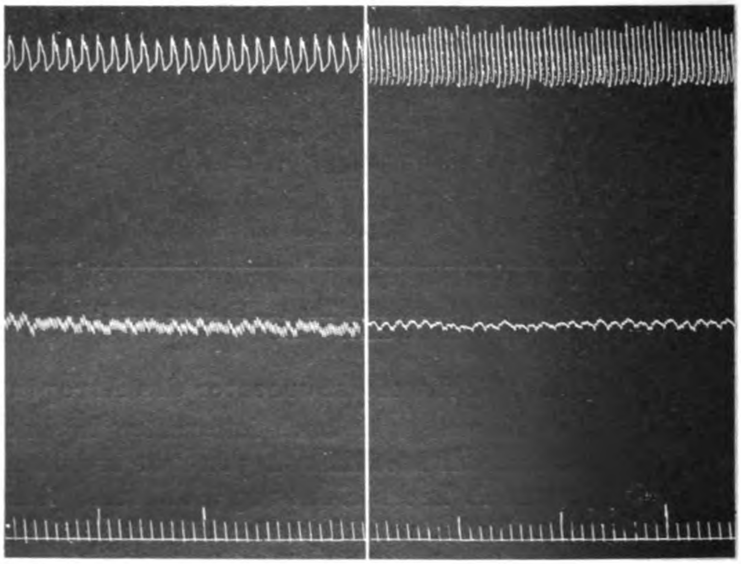
Nr.	Zeit	Dosis mg	Frequenz	Volumen
33	4^h 35′	—	38	440
	5^h 09′	0,1 Str.	—	—
	5^h 35′	—	68	720
	5^h 43′	0,05 Str.	—	—
	5^h 48′	—	42	450
	5^h 50′	15,0 A.-S.-E.	—	—
	6^h 07′	—	106	860
	6^h 44′	—	74	711

Die durch Strophanthin in Versuch Nr. 33 auf eine Frequenz von 68 und ein Volumen von 726 gesteigerte Atmung wird durch eine weitere

[1]) P Trendelenburg, l. c.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Dosis von Strophanthin auf 42 Frequenz und 450 Volumen herabgesetzt. In diesem Stadium der Atemverminderung wirkt der Atropinschwefelsäureester noch prompt. (Vergleiche auch Fig. 5!) Gibt man dann, wie ich es bei demselben Versuche gemacht habe, eine starke Dosis Strophanthin, an der das Tier zugrunde geht, so fällt der Blutdruck, ohne daß die Atmung vorher wesentlich schlechter wird, plötzlich auf 0 herab. Die Atmung klingt allmählich aus.



a b

Fig. 5. Nr. 33. a) Volumen 450 nach 0,16 Str. b) Volumen 860 nach Zugabe von 15,0 A. S. E.

Strophanthin und Vagusreizung.

Die 4 folgenden Versuche beantworten die Frage, ob die Reizbarkeit des Atemzentrums für den von der Peripherie kommenden Vagusreiz in den einzelnen Stadien der Strophanthinvergiftung erhöht bzw. erniedrigt ist. Zu diesem Zweck wurde der eine Vagus hinter der Carotis isoliert und mit einer Ligatur fest unterbunden. Die Reizung oberhalb der Ligatur wirkt zentripetal nach dem Atemzentrum zu, die Reizung unterhalb derselben ist zentrifugal nach dem Herzen gerichtet. Die Reize wurden mit einem kleinen Induktionsapparat[1]) ausgeübt. Der Nerv war durch Einlagerung in eine kleine feuchte Kammer, in die die beiden Elektroden führten, vor der Austrocknung gesichert. Zuerst wurde der Schwellenwert je für die Atmungs- und Herzschlagverlangsamung vor der Strophanthingabe festgestellt, hierauf in Etappen Stro-

[1]) Porter, New Inductoriums etc. Amer. Journ. of Physiol. 8. Aus Tigerstedts Handbuch der Physiol. Methodik.

Digitized by Google Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

phanthin intravenös injiziert und dann die etwa sich ergebenden Veränderungen des Schwellenwertes festgestellt. Die in den folgenden Tabellen angegebenen Zahlen für den Schwellenwert bedeuten den Spulenabstand in Zentimetern, die Grade die Neigung, die die sekundäre Rolle um ihre horizontale Querachse erfahren hat.

Tabelle XIV.

Nr.	Zeit	Dosis mg	Frequenz	Volumen	Schwelle f. Atmung	Schwelle f. Herz
37	$11^h\ 14'$	—	42	500	11^{55-60°	11^{50-55°
	$11^h\ 40'$	0,05	—	—	—	—
	$12^h\ 01'$	0,05	—	—	—	—
	$12^h\ 15'$	—	58	800	11^{65-70°	11^{60-65°
	$12^h\ 26'$	0,05	—	—	—	—
	$12^h\ 30'$	—	96	980	11^{65-70°	—
	$12^h\ 46'$	0,05	—	—	—	—
	$12^h\ 52'$	—	54	500	11^{70-75°	—
	$1^h\ 15'$	0,05	—	—	—	—
	$1^h\ 19'$	—	46	410	11^{70-75°	—
	$1^h\ 30'$	—	36	—	11^{70-75°	—

Tabelle XV.

Nr.	Zeit	Dosis mg	Frequenz	Volumen	Schwelle f. Atmung	Schwelle f. Herz
38	$5^h\ 30'$	—	38	660	7—8	7—8
	$6^h\ 15'$	0,1	—	—	—	—
	$6^h\ 32'$	—	42	690	—	—
	$6^h\ 25'$	0,05	—	—	—	—
	$6^h\ 35'$	—	42	640	8—[illegible]	—
	$6^h\ 40'$	0,05	—	—	—	—
		Exitus				

Tabelle XVI.

Nr.	Zeit	Dosis mg	Frequenz	Volumen	Schwelle f. Atmung	Schwelle f. Herz
39	$11^h\ 27'$	—	48	570	5—6	5—6
	$12^h\ 15'$	0,025	—	—	—	—
	$12^h\ 17'$	—	48	560	6—7	6—7
	$12^h\ 33'$	0,025	—	—	—	—
	—	—	—	—	—	—
	4^h	—	28	460	7—8	7—8
	$4^h\ 03'$	0,025	—	—	—	—
	$4^h\ 12'$	—	36	580	6—7	6—7
	$4^h\ 15'$	0,025	—	—	—	—
	$4^h\ 25'$	—	34	520	7—8	—
	$4^h\ 36'$	—	28	410	7—8	—
	$4^h\ 45'$	0,025	—	—	—	—
	$4^h\ 50'$	—	28	350	7—8	über 11
	$4^h\ 55'$	0,025 Exitus.				

Generated on 2019-10-04 22:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Tabelle XVII.

Nr.	Zeit	Dosis mg	Frequenz	Volumen	Schwelle f. Atmung	Schwelle f. Herz
42	$4^h 40'$	—	44	680	$11^{80-85°}$	$11^{55-60°}$
	5^h	0,06	—	—	—	—
	$5^h 14'$	—	46	850	$11^{80-85°}$	$11^{45-52°}$
	$6^h 04'$	0,06	—	—	—	—
	$6^h 28'$	—	51	980	$11^{55-60°}$	$11^{55-60°}$

In den ersten 3 Fällen 37—39 ist am Schluß im Stadium der Atemhemmung der Schwellenwert etwas herabgesetzt. In Versuch 42, bei dem wir nur bis zur Atemsteigerung gingen, haben wir auf deren Höhe auch eine Vergrößerung des Schwellenwertes. In Versuch 37 fehlt diese allerdings auf der Höhe der Atemförderung. Die in dieser Versuchsreihe beobachteten Veränderungen sind jedoch so geringe, daß sie kaum verwertet werden können.

Strophanthin und Kohlensäurereizung.

Zum Schluß wurde noch die Reizbarkeit des Atemzentrums durch CO_2 nach Strophanthingaben geprüft. Das Tier atmete zuerst immer genau 3 Liter aus einem Gummisack, in dem der Luft CO_2 im Verhältnis 12,5 % beigemischt war. Sobald das 3. Liter verbraucht war, begann die Messung, wobei das Tier während dieser die CO_2-Mischung weiter inspirierte.

Tabelle XVIII.

Nr.	Zeit	Dosis mg	Frequenz vor	Frequenz während	Frequenz nach Reiz.	Volumen vor	Volumen während	Volumen nach Reiz.
46	$11^h 15'$	—	44	60	46	520	1400	540
	$11^h 47'$	0,05	—	—	—	—	—	—
	$11^h 55'$	—	50	66	54	600	1430	610
	$12^h 17'$	0,05	—	—	—	—	—	—
	$12^h 25'$	—	70	64	92	830	1250	900
	$12^h 39'$	—	—	72	76	—	1350	850
	$12^h 55'$	0,05	—	—	—	—	—	—
	1^h	—	90	66	84	660	1060	750
	$1^h 20'$	0,05	—	—	—	—	—	—
	$1^h 25'$	—	70	60	62	610	920	530
	$1^h 39'$	0,05	56	50	—	420	420	—

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Die Messung „nach dem Reiz" ist immer ca. 5 Minuten nach dem Aussetzen der Kohlensäureatmung gemacht.

Wie sich aus den Tabellen XVIII und XIX leicht ersehen läßt, erhalten wir eine sehr starke Lähmung des Atemzentrums gegenüber dem CO_2-Reiz. Vgl. auch Fig. 6, die den Versuch 47 illustriert!

Natürlich spricht, da das Tier ja noch atmet, das Atemzentrum auf den Reiz der im Blut enthaltenen CO_2 noch an. Doch muß die Konzentration der CO_2 im Blut in diesem Stadium schon eine derartig hohe sein, daß sie durch die Inhalation von 12,5 proz. CO_2-Luft nicht mehr gesteigert wird.

Da in den beiden Fällen auf der Höhe der Strophanthinwirkung der Effekt der CO_2-Inhalation schon ein verminderter ist, so handelt es sich in diesem Stadium nicht um eine gesteigerte Reizbarkeit des Atemzentrums der CO_2 gegenüber, sondern um einen direkten Reiz durch das Strophanthin.

Die in vielen Versuchen nach dem Tode des Tieres angestellten Reizungen der freipräparierten Intercostalnerven durch schwache Induktionsströme ergaben in keinem Fall eine periphere Muskellähmung.

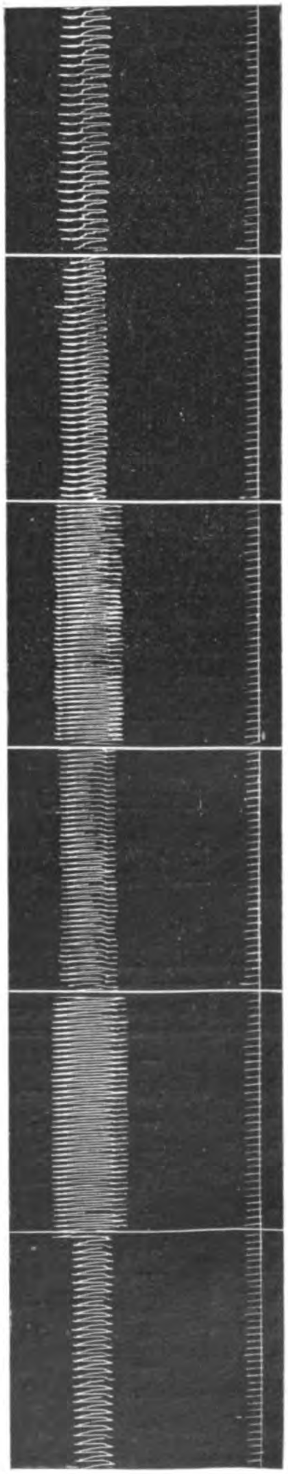


Fig. 6 Nr. 47. a) vor dem Versuch vor (a_1) und während (a_2) des CO_2 Reizes (Vol. 680 und 1560).
b) nach 0,1 mg pro kg Str. vor (b_1) und während (b_2) des CO_2-Reizes (Vol. 920 und 1400).
c) nach 0,25 mg pro kg Str. vor (c_1) und während (c_2) des CO_2-Reizes (Vol. 490 und 320).

Versuche mit Digitoxin.

Bei den Versuchen mit Digitoxin handelt es sich um die Beantwortung der gleichen Fragen, wie wir sie früher für Strophanthin kennen gelernt haben. Wir werden dementsprechend zuerst Studien über

Generated on 2019-10-04 22:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Tabelle XIX.

Nr.	Zeit	Dosis mg	Frequenz vor	Frequenz während	Frequenz nach Reiz.	Volumen vor	Volumen während	Volumen nach Reiz.
47	$5^h 15'$	—	48	78	54	680	1560	730
	$5^h 33'$	0,05	—	—	—	—	—	—
	$5^h 40'$	—	54	—	—	700	—	—
	$6^h 17'$	0,05	—	—	—	—	—	—
	$6^h 20'$	—	78	84	108	920	1400	1020
	$6^h 37'$	0,05	—	—	—	—	—	—
	$6^h 42'$	—	108	96	108	920	1350	1060
	7^h	0,05	—	—	—	—	—	—
	$7^h 05'$	—	96	84	78	800	1050	710
	$7^h 18'$	0.05	—	—	—	—	—	—
	$7^h 25'$	—	66	54	—	490	320	—

Frequenz- und Volumenveränderungen bei intravenöser, subcutaner und intramuskulärer Applikation, sodann eine Besprechung des Sterbemodus nach Digitoxinvergiftung finden. Daran reihen sich die Versuche an morphinisierten Tieren. Diesen folgen Versuche mit dem Atropinschwefelsäureester, dann solche, bei denen der elektrische Vagusreiz ausgelöst wurde, und endlich solche, bei denen das Atemzentrum durch inhalierte CO_2 gereizt wurde.

Messung von Frequenz und Volumen.

Die ersten 3 Versuche, denen die Tabellen 20—22 entsprechen, geben nur die Frequenz wieder. Die Dosen wurden in die Jugularis injiziert.

Tabelle XX.

Nr.	Zeit	Dosis mg	Frequenz
7	$12^h 20'$	—	44
	$11^h 30'$	0.2	—
	$11^h 40'$	—	48
	$11^h 45'$	—	46
	$11^h 50'$	0.1	—
	$11^h 52'$	—	48
	$12^h 05'$	0.1	—
	$12^h 15'$	—	48
	$12^h 25'$	0.2	—
	$12^h 31'$	—	44
	$12^h 45'$	—	34
	1^h	—	28
	$4^h 30'$	—	36

Tabelle XXI.

Nr.	Zeit	Dosig mg	Frequenz
8	$5^h 50'$	—	40
	$5^h 58'$	0,4	—
	$6^h 15'$	—	46
	$6^h 17'$	0.4	—
	$6^h 25'$	—	54
	$6^h 46'$	—	56
	$7^h 30'$	—	52
	nach 12St.	—	40

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-10-04 22:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle XXII.

Nr.	Zeit	Dosis mg	Frequenz
9	5^h	—	48
	$5^h05'$	0,6	—
	$5^h10'$	—	50
	$5^h30'$	—	48
	$5^h42'$	0,6	—
	$6^h10'$	—	42
	$6^h30'$	—	40

In Versuch Nr. 7 erhöht gleich die erste Dosis die Frequenz von 44 auf 48. Die 2 nächsten Injektionen ergeben keine weitere Erhöhung. Die 4. Injektion drückt die Frequenz bis 28 herab. Das Tier erholt sich in wenigen Stunden wieder.

Versuch 8, bei dem gleich stärkere Dosen angewendet wurden, zeigt eine nicht unbeträchtliche Steigerung der Frequenz, die sich jedoch nur $^3/_4$ Stunden auf der Höhe hält.

In Versuch 9 bei noch höheren Dosen tritt nur eine sehr mäßige rasch vorübergehende Steigerung ein, dagegen beobachten wir auch hier nach der 2. Dosis eine deutliche Verminderung.

In den nächsten 5 Versuchen wurde das Digitoxin in der Form einer intravenösen Infusion gegeben, in Versuch 13 im Verhältnis 1: 50 000, sonst 1: 25 000 (0,9% NaCl). Die ersten 2 Versuche (13 und 14) zeigen nur die Frequenzregistrierung, die 3 folgenden auch die Volumenmessungen.

Tabelle XXIII.

Nr.	Dosis mg	Frequenz vor Versuch	Beschleunigung bis	Verlangsamung bis
13	1,0	34	38	keine
14	2,2	52	110	0

Tabelle XXIV.

Nr.	Dosis mg	Frequenz vor Versuch	Volumen vor Versuch	Frequenz-Beschleunigung bis	Volumen-vermehrung bis	Frequenz-abnahme bis	Volumen-abnahme bis
16	0,8	72	880	[1]	1110	0	0
20	1,5	66	550	100	1350	0	0
21	1,3	56	580	70	830	0	0

Versuch 13 weist nur eine Steigerung der Atmung auf. In Versuch 16 kommt trotz der erheblichen Volumenzunahme keine Frequenzsteigerung

[1]) Sofortige Abnahme bis 66 während Volumen 1110.

Generated on 2019-10-04 22:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

zustande. Die Frequenz ist sogar während des Maximums der Volumenzunahme auf 66 gefallen. Wir sehen hier, wie wir das auch schon beim Strophanthin beobachten konnten, daß sich die Frequenzänderungen lange nicht so exakt und konstant bewegen wie die des Volumens. Die 3 übrigen Versuche lassen eine deutliche Zunahme der Atmung erkennen. Außer 13 endigen sie alle letal. Über den Sterbemodus wollen wir weiter unten sprechen. Zuvor bringen wir noch eine Tabelle, die die eben wirksamen Dosen der Infusionsversuche erkennen läßt.

Tabelle XXV.

Nr.	Eben wirksame Dose	Letale Dose
13	0.4	—
14	0,56	2,2
16	0,11	0,8
20	0,1	1,5
21	0,1	1,3

Diese Werte differieren wie die Werte für die letalen Dosen untereinander sehr stark. Vergleichen wir die nebeneinander stehenden Werte für eben wirksame Dose und letale Dose, so finden wir, daß auch das Verhältnis dieser beiden Zahlen bei den einzelnen Versuchen verschieden ist.

Tabelle XXVI bringt einen Versuch mit subcutaner, Tabelle XXVII einen solchen mit intramuskulärer Applikation.

Tabelle XXVI.

Nr.	Zeit	Dosis mg	Frequenz	Volumen
22	5h 15′	—	54	500
	5h 20′	2,0	—	—
	5h 30′	—	56	650
	6h 40′	—	58	700
	6h 50′	1,0	—	—
	8h 20′	—	60	620

Tabelle XXVII.

Nr.	Zeit	Dosis mg	Frequenz	Volumen
45	5h 15′	—	90	1250
	5h 20′	0.6	—	—
	5h 52′	—	62	1350
	6h 30′	—	44	990
	6h 31′	0,6	—	—
	6h 41′	—	50	1000
	6h 55′	—	48	1150
	7h	—	44	950
	7h 09′	0,3	—	—
	7h 15′	—	50	1000

Bei Nr. 22 wird durch die 2. Injektion das Stadium der Hemmung erreicht. In Nr. 45 treibt jede einzelne Injektion die Atmung vorübergehend in die Höhe. Auch hier erfahren wir, daß sich die Volumenschwankungen regelmäßiger verhalten als die Frequenzänderungen. Die extrem hohe Anfangsfrequenz in Versuch 45 erklärt sich daraus, daß das Tier, das sehr kurz vorher erst Urethan bekommen hatte, noch

Digitized by Google Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

nicht vollständig narkotisiert war und durch die Fesselung geängstigt wurde. Wie wir durch Vergleich mit dem Volumen entnehmen, atmet es viel oberflächlicher als später. Nach einer weiteren Dosis von 0,5 Urethan beruhigte sich das Tier rasch.

Verhalten von Herzaktion und Blutdruck.

Um mich über das Verhalten des Blutdruckes und der Herztätigkeit zu orientieren, habe ich in den Versuchen 13, 14, 16, 20, 21, 22 und den meisten späteren auch den Blutdruck registriert. In den meisten Fällen, doch nicht regelmäßig, stieg anfänglich der Blutdruck etwas, um später auch wieder etwas zu fallen. Eine stärkere Pulsverlangsamung tritt erst bei Verschlechterung der Atmung ein. Ein typischer Unterschied gegenüber dem Strophanthin ist die Regelmäßigkeit des Pulses und des Blutdruckes bis kurz vor dem Tode. Dieser tritt durch Atemlähmung ein. Schon Jernaux[1]) hat 1908 die anscheinend wenig bekannt gewordene Beobachtung gemacht, daß bei Einleitung von künstlicher Atmung der durch Digitalisvergiftung verlangsamte Puls wie der gefallene Blutdruck sofort auf die Norm zurückkehren, nach Aufhören der künstlichen Respiration aber ihre vorherige Gestalt ebenso rasch wieder annehmen. Meine Versuche bestätigen diese Angaben vollauf. Ja es gelang

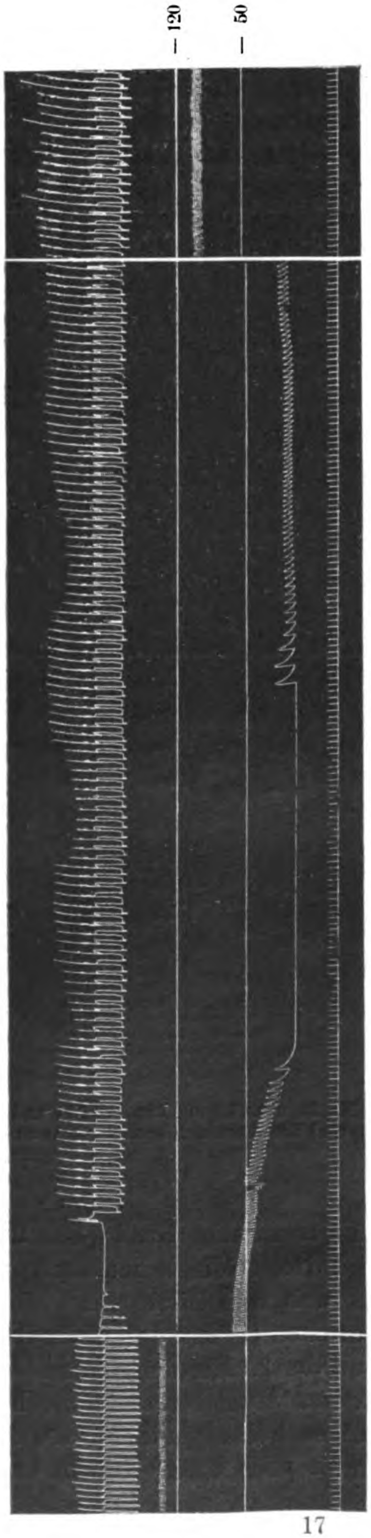
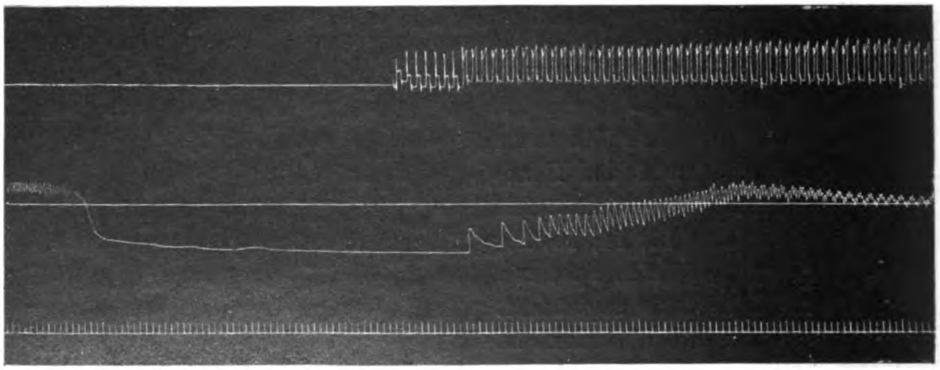


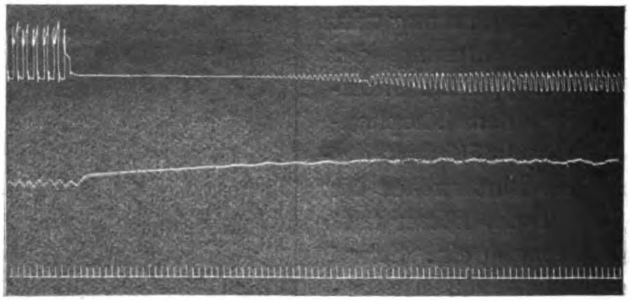
Fig. 7. Nr. 20. a) nach 1,5 mg Dig. 12 Min. vor b. b) Tod u. künstl. Atmung. c) 5 Min. nach Einsetzen der künstl. Atmung.

[1]) Jernaux, l. c.

mir, durch künstliche Respiration sogar das schon stillstehende Herz wieder zur Aktion zu zwingen. Ich sah, hörte oder fühlte in allen letal endigenden Fällen, daß das Herz nach dem Atemstillstand ganz kurze Zeit weiterschlug. Es handelte sich dabei nur um Sekunden, doch beweisen die folgenden Kurven die Richtigkeit dieser Beobachtungen.



a



b

Fig. 8. Nr. 21, nach 1,3 mg Dig. a) Tod und künstliche Atmung. b) Schluß der künstlichen Atmung und Einsetzen der spontanen Atmung. (b ist in einem andern Maßstab als a aufgenommen!)

Bei Versuchstier Nr. 14, das 2,2 mg pro Kilogramm intravenös erhalten hatte, eröffnete ich nach Atem- und Herzstillstand sofort den Thorax weit und leitete dann künstliche Atmung ein. Nach wenigen Inspirationen begann darauf das Herz wieder zu schlagen und arbeitete während der 20 Minuten dauernden künstlichen Atmung kräftig weiter. Nach deren Aussetzen stellte auch das Herz seine Tätigkeit alsbald ein.

Daß nach dem Aufhören der Herztätigkeit die künstliche Atmung überhaupt noch einen Nutzen bringen kann, ist daraus zu erklären,

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

daß diese eine Art Herzmassage darstellt. Bei der sehr kräftigen Aufblähung der Lunge wird Blut der Lungenvenen nach dem Herzen zu gepreßt und löst so einen Reiz auf dieses aus. Bei geschlossenem Thorax mag dabei noch der Druck der geblähten Lunge auf das Herz von außen mitwirken.

Fig. 7 zeigt den Versuch Nr. 20. Das Tier hat eine Infusion mit der Dosis 1,5 mg pro Kilogramm erhalten. Bild a ist ein Ausschnitt aus der Kurve 12 Minuten vor dem Atemstillstand. Der Blutdruck ist recht hoch, über 120. Bild b zeigt die 4 letzten Inspirationen des Tieres und den nachfolgenden Herztod. Noch vor dem vollständigen Stillstand des Herzens ist mit der künstlichen Respiration begonnen (starke Atemausschläge). Die rechte Seite von Bild b bringt das Wiedererwachen der Herzaktion. Bild c ist ein Kurvenausschnitt 5 Minuten nach Beginn der künstlichen Atmung. Nach ca. 15 Minuten wurde diese eingestellt. Das Tier atmete darauf einige Male spontan, während der Blutdruck langsam wieder sank. Die Atmung und Herzaktion hörten dann ganz auf. Der Versuch, das Experiment am gleichen Tiere zu wiederholen, mißlang.

Fig. 8 zeigt die Wiederholung dieses Versuches an Kaninchen Nr. 21. Das Tier hat 1,3 mg pro Kilogramm ebenfalls als Infusion erhalten. Bild a läßt die letzten Herzschläge nach schon vorausgegangenem Atemstillstand erkennen. Rechts steigt unter dem Einfluß der künstlichen Respiration der Blutdruck nach dem Wiedererwachen des Herzens empor. Dieser Versuch unterscheidet sich nur insofern von dem vorhergehenden, als nach dem Einstellen der künstlichen ca. $^1/_4$ Stunde dauernden Atmung und nach dem Vorübergehen der durch diese bedingten Apnöe das Tier andauernd und regelmäßig über 1 Stunde spontan atmet. Fig. 8b zeigt die Apnöe und den Beginn der spontanen Atmung. Nach etwa 1 Stunde wird die Atmung oberflächlich und aussetzend und das Tier stirbt merkwürdigerweise wieder unter Vorangehen des Atemstillstandes.

Jernaux versucht die Atemlähmung auf eine Lähmung der Thoraxmuskulatur zurückzuführen. Ich habe, um darüber Klarheit zu erhalten, wie schon beim Strophanthin beschrieben, an durch Digitoxinvergiftung getöteten Tieren die freipräparierten Intercostalnerven gereizt. Jedesmal erhielt ich prompt eine Zuckung. Dies weist uns doch energisch auf eine Lähmung des Atemzentrums hin. Da die Zernerschen[1]) Versuche am Hunde ausgeführt wurden, kann ich mir über die Richtigkeit seiner Mitteilungen kein Urteil erlauben; beim Kaninchen kommt aber ein Erlahmen des Herzens vor dem Atemstillstand sicher nicht zustande.

[1]) Zerner, l. c.

Generated on 2019-10-04 22:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Studien über den Zustand des Atemzentrums.

Versuche mit Morphin und Digitoxin.

Dem morphinisierten Tiere gegenüber wirkt Digitoxin wie Strophanthin.

Tabelle XXVIII.

Nr.	Zeit	Dosis mg	Frequenz	Volumen
50	$4^h\,35'$	—	142	1150
	$4^h\,40'$	10,0 Mo.	—	—
	$5^h\,05'$	—	16	250
	$5^h\,09'$	0,16 Dig.	—	—
	$5^h\,15'$	—	10	240
	$5^h\,18'$	0,16 Dig.	—	—
	$5^h\,23'$	—	10	240
	$5^h\,24'$	0,16 Dig.	—	—
	$5^h\,36'$	—	12	240
	$5^h\,38'$	0,16 Dig.	—	—
	$5^h\,51'$	—	20	350
	$5^h\,54'$	0,16 Dig.	—	—
	$5^h\,57'$	—	24	460
	$6^h\,08'$	0,16 Dig.	—	—
	$6^h\,25'$	—	62	480

Tabelle XXIX.

Nr.	Zeit	Dosis mg	Frequenz	Volumen
53	$11^h\,30'$	—	54	550
	$11^h\,35'$	4,9 Mo.	—	—
	$11^h\,50'$	—	24	260
	$11^h\,55'$	0,23 Dig.	—	—
	12^h	—	20	200
	$12^h\,05'$	0,23 Dig.	—	—
	$12^h\,12'$	—	24	260
	$12^h\,20'$	0,23 Dig.	—	—
	$12^h\,25'$	—	28	310
	$12^h\,33'$	—	32	350
	$12^h\,37'$	0,23 Dig.	—	—
	$12^h\,49'$	—	42	450
	1^h	—	56	550
	$1^h\,15'$	—	60	540

Beide Tiere bekamen die Gaben in die Jugularis injiziert. Nr. 50 zeigt wohl durch nicht genügende Urethannarkose bedingt eine sehr gesteigerte Anfangsatmung. Bei beiden Tieren tritt nach der 1. Digitoxinapplikation noch eine Steigerung der Morphinwirkung hinzu. Dies wird aber, da die folgenden Digitoxingaben entgegengesetzt wirken, so zu deuten sein, daß die Morphinwirkung im Moment der 1. Digitoxinapplikation ihr Maximum noch nicht erreicht hatte, und diese Applikation an sich zu schwach war um eine anregende Wirkung zu äußern. Wie die Tabellen zeigen, läßt der Reiz aber nicht lange auf sich warten. In Fall 53 ist die Morphinnarkose sogar ganz aufgehoben. Die Wirkung dauerte aber nicht lange an. 2 Stunden nach der letzten Beobachtung wurden beide Tiere tot aufgefunden.

Versuche mit dem Schwefelsäureester des Atropins.

Die Versuche mit dem Atropinschwefelsäureester gestalteten sich folgendermaßen (s. Tabelle XXX und XXXI auf S. 233):

Auch hier wurden alle Injektionen in die Jugularis verabfolgt. In beiden Fällen beobachteten wir eine nicht unbeträchtliche Verbesserung der nach hohen Digitalisdosen darniederliegenden Atmung durch den

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

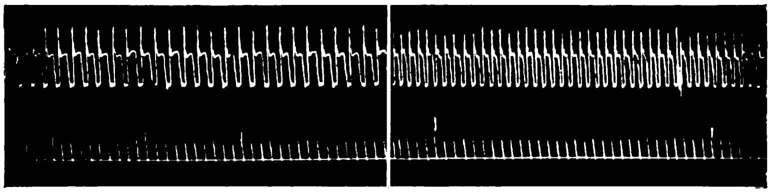
Tabelle XXX.

Nr.	Zeit	Dosis mg	Frequenz	Volumen
36	$12^h 33'$	—	46	500
	$12^h 35'$	0,46 Dig.	—	—
	1^h	—	48	860
	$1^h 03'$	0,23	—	—
	$1^h 20'$	—	46	680
	$1^h 25'$	0,23	—	—
	$1^h 54'$	—	48	580
	$2^h 04'$	0,23	—	—
	$2^h 09'$	—	44	540
	$2^h 15'$	0,12	—	—
	$2^h 32'$	—	44	440
	$2^h 35'$	0,23	—	—
	$2^h 37'$	—	44	470
	$2^h 46'$	—	42	360
	$2^h 47'$	9,2 A. S. E.	—	—
	$2^h 57'$	—	62	490
	$3^h 10'$	—	60	450

Tabelle XXXI.

Nr.	Zeit	Dosis mg	Frequenz	Volumen
41	$5^h 44'$	—	50	560
	$5^h 55'$	0,36 Dig.	—	—
	6^h	—	56	740
	$6^h 12'$	0,18 Dig.	—	—
	$6^h 15'$	—	64	900
	$6^h 19'$	0,18 Dig.	—	—
	$6^h 32'$	—	58	850
	$6^h 35'$	0,18 Dig.	—	—
	$6^h 42'$	—	60	830
	$6^h 45'$	0,18 Dig.	—	—
	$7^h 05'$	—	56	660
	$7^h 07'$	0,18 Dig.	—	—
	$7^h 25'$	—	46	420
	$7^h 27'$	10,25 A.-S.-E.	—	—
	$7^h 34'$	5,125 A.-S.-E.	—	—
	$7^h 42'$	—	64	510
	$7^h 45'$	—	60	470
	$8^h 10'$	—	24	170
	$8^h 20'$	Exitus.		

Atropinschwefelsäureester. Nr. 41 zeigt jedoch deutlich die Flüchtigkeit seiner Wirkung. Fig. 9 gibt 2 Kurvenausschnitte von Versuch 36, a im Stadium der stärksten Schwächung der Atmung, b 10 Minuten nach der Atropinschwefelsäureestergabe.



a b

Fig. 9. Nr. 36. a) nach 1,5 m Dig. Vol. 360. b) nach Zugabe von 9,2 mg A. S. E. Vol. 450.

Digitoxin und Vagusreizung.

Die beiden folgenden Tabellen berichten über die Vagusreizung am digitonisierten Tiere. Die Versuchsanordnung ist die gleiche wie die bei den entsprechenden Strophanthinversuchen angegebene.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle XXXII.

Nr.	Zeit	Dosis mg	Frequenz	Volumen	Schwelle f. Atmung	Schwelle f. Herz
43	$10^h\,54'$	—	36	570	$12^{85-87°}$	$11^{70-75°}$
	$11^h\,33'$	0,3	—	—	—	—
	$11^h\,50'$	0,3	—	—	—	—
	12^h	—	48	620	—	—
	$12^h\,06'$	—	42	520	$12^{70-75°}$	$11^{60-56°}$
	$12^h\,55'$	—	36	450	$12^{80-85°}$	$11^{70-75°}$

Tabelle XXXIII.

Nr.	Zeit	Dosis mg	Frequenz	Volumen	Schwelle f. Atmung	Schwelle f. Herz
44	11^h	—	30	450	$11^{85-90°}$	$11^{75-80°}$
	$11^h\,45'$	0,28	—	—	—	—
	12^h	—	32	550	$11^{75-80°}$	$11^{70-75°}$
	$12^h\,12'$	0,28	—	—	—	—
	$12^h\,30'$	—	28	650	$11^{75-80°}$	$11^{65-70°}$
	$12^h\,55'$	0,28	—	—	—	—
	$12^h\,58'$	—	34	530	$11^{45-50°}$	$11^{75-80°}$

Die Resultate sind, wie wir sehen, wechselnde und eher im negativen Sinne zu deuten. Der Schwellenwert wird auf alle Fälle nicht herabgesetzt.

Digitoxin und Kohlensäurereizung.

Dagegen erhalten wir bei CO_2-Reizversuchen ebenso wie früher beim Strophanthin ganz eindeutige Resultate. Durch die Inhalation der 12,5 proz. CO_2-Luft wird das Atemzentrum schließlich gar nicht mehr gereizt. Die Versuchsanordnung ist genau die gleiche wie bei den entsprechenden Strophanthinversuchen.

Tabelle XXXIV.

Nr.	Zeit	Dosis mg	Frequenz vor Reizung	Frequenz während Reizung	Frequenz nach Reizung	Volumen vor Reizung	Volumen während Reizung	Volumen nach Reizung
48	$11^h\,12'$	—	54	60	48	580	1360	560
	$11^h\,30'$	0,26	—	—	—	—	—	—
	$11^h\,40'$	—	42	66	48	610	1490	610
	12^h	0,26	—	—	—	—	—	—
	$12^h\,10'$	—	60	72	60	700	1380	680
	$12^h\,27'$	0,26	—	—	—	—	—	—
	$12^h\,35'$	—	72	78	72	750	1100	720
	$12^h\,50'$	0,26	—	—	—	—	—	—
	1^h	—	84	72	72	720	830	610
	$1^h\,15'$	0,26	—	—	—	—	—	—
	$1^h\,20'$	—	72	66	—	590	570	—

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle XXXV.

Nr.	Zeit	Dosis mg	Frequenz vor Reizung	Frequenz während Reizung	Frequenz nach Reizung	Volumen vor Reizung	Volumen während Reizung	Volumen nach Reizung
49	4h 17′	—	42	96	42	510	1650	540
	4h 36′	0,24	—	—	—	—	—	—
	4h 45′	—	48	60	48	620	1450	620
	5h 03′	0,24	—	—	—	—	—	—
	5h 12′	—	48	54	54	740	1320	670
	5h 25′	0,24	—	—	—	—	—	—
	5h 40′	—	60	54	54	640	950	580
	6h 03′	0,24	—	—	—	—	—	—
	6h 17′	—	54	48	54	540	750	510
	6h 34′	0,24	—	—	—	—	—	—
	6h 45′	—	54	48	48	500	710	550
	7h 08′	0,24	—	—	—	—	—	—
	7h 26′	0,24	—	—	—	—	—	—
	7h 35′	—	54	54	—	400	600	—
	7h 46′	0,24	—	—	—	—	—	—
	7h 52′	—	42	30	—	370	300	—

Zusammenfassung.

1. Strophanthin wie Digitoxin verursachen beim Kaninchen nach intravenöser, subcutaner oder intramuskulärer Applikation eine vorübergehende Förderung der Atmung.

2. Diese Förderung tritt für Strophanthin erst bei verhältnismäßig hohen Dosen auf: $^1/_4$—$^1/_2$ letale Dosis. Für Digitoxin sind die Werte ganz verschieden: $^1/_{15}$—$^1/_4$ letale Dosis.

3. Bei noch höheren Dosen tritt eine Hemmung der Atmung ein. Der Hemmung geht fast immer eine Förderung voraus.

4. Diese Veränderungen der Atmung sind in Hinsicht auf das Volumen konstant. Die Frequenz bewegt sich im allgemeinen den Volumenänderungen parallel, doch sind geringe Abweichungen hiervon nicht selten.

5. Die unter 2 und 3 angeführten Tatsachen verbieten die Empfehlung der therapeutischen Anwendung dieser Mittel als Atmungsstimulantien.

6. Die Urethan-Morphinnarkose des Atemzentrums wird durch Strophanthin wie Digitoxin meist vorübergehend abgeschwächt.

7. Im Stadium der Hemmung wirkt der Atropinester der Schwefelsäure noch vorübergehend reizend.

8. Die Beeinflußbarkeit des Atemzentrums durch elektrische Vagusreizungen ist im Stadium der Atmungshemmung für Digitoxin nicht. für Strophanthin nicht sicher gesteigert.

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-10-04 22:13 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

9. Durch Inhalation von 12,5 proz. CO_2 haltiger Luft wird das Atemzentrum im Stadium der Hemmung schließlich nicht mehr gereizt. Auch schon im Stadium der Förderung spricht das Atemzentrum auf den CO_2-Reiz weniger leicht an. Es kann sich daher bei der Förderung der Atmung durch Strophanthin und Digitoxin nicht um eine vermehrte Reizbarkeit des Atemzentrums gegenüber der CO_2 handeln, sondern nur um einen Reiz durch die beiden Medikamente selbst.

10. Die Thoraxmuskulatur ist nach dem Tode der Tiere durch schwache Induktionsströme vom freigelegten Nerv aus noch gut reizbar.

11. Nach Digitoxinvergiftung mit letalen Dosen tritt beim Kaninchen der Tod durch zentrale Atemlähmung ein. Das Verhalten des Pulses und des Blutdruckes ist von der Atmung abhängig. Das nach dem Atemstillstand erstickte Herz läßt sich mittelbar durch Anwendung von künstlicher Atmung wieder zum Schlagen bringen und erholt sich unter ihr wieder vollständig. Mit dem Aufhören der künstlichen Atmung stirbt das Kaninchen entweder sofort oder nach wenigen Stunden wahrscheinlich durch die Atmungsstörung.

12. Wie nach der Digitoxinvergiftung, so würde auch nach der Strophanthinvergiftung das Kaninchen an zentraler Atemlähmung zugrunde gehen, wenn bei ihr nicht auch das Herz primär so schwer geschädigt wäre, daß der Herztod dem Atemstillstand kurz vorausgeht, zum mindesten beide gleichzeitig eintreten.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:14 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

(Aus der I. medizinischen [v. Noorden] und der I. chirurgischen [Freiherr v. Eiselsberg] Universitätsklinik, Wien.)

Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Milzfunktion.

Von

R. Strisower, und **W. Goldschmidt,**
Aspirant der Klinik. Operateur der Klinik.

(*Eingegangen am 24. Juli 1914.*)

Die Indikation zur Milzexstirpation bei Blutkrankheiten, deren Wesen in der gesteigerten Zerstörung der Erythrocyten liegt, stützt sich im allgemeinen auf die Annahme einer hämolytischen Eigenschaft der Milz. Die günstigen therapeutischen Erfolge der neuesten Zeit haben diese Annahme gerechtfertigt und das Interesse an der Ergründung der Milzfunktion neuerlich in den Vordergrund gerückt.

Ausgehend von morphologischen Untersuchungen, haben schon Virchow, Kölliker, Ehrlich, Gabbi, Lapicque, Pilliet u. a. die Milz als Einschmelzungsorgan der roten Blutkörperchen angesprochen. Minkowski, Chauffard, Banti, Eppinger, Decastello, Bayer u. a. gelangten, gestützt auf klinische Erfahrung, zur gleichen Anschauung.

Auch die experimentellen Arbeiten, die sich in erster Reihe auf Untersuchungen über Ausfallserscheinungen im Organismus nach Exstirpation der Milz beziehen, lassen eine erythrocytolytische Funktion als wahrscheinlich erscheinen. Hierher gehören die Beobachtungen von Resistenzveränderung der Erythrocyten gegen hypotonische Kochsalzlösungen (Pel, Sandaya, Bottazzi u. a.), ferner von vorübergehenden Schwankungen der Erythrocytenzahl im Blute (Port, Pel u. a.), endlich Untersuchungen über das Verhalten der Widerstandsfähigkeit der Versuchstiere gegen anämisierende Gifte bei gleichzeitiger Milzexstirpation (Banti, Vast, Joannovics u. a.).

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:14 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Hier soll noch erwähnt werden, daß Milzextrakte zum Studium der hämolytischen Eigenschaft herangezogen wurden. Da aber auch andersartige Organextrakte hämolytisch wirken, die Milzextrakte anderseits in ihrem Verhalten variieren, konnten die so gewonnenen Resultate nicht ausschlaggebend verwertet werden (Noguchi, Korschun und Morgenrot, Pick und Joannovics, Gilbert, Chabrol u. a.); auch die weiter oben erwähnten Publikationen können wegen der darin enthaltenen widersprechenden Angaben nicht entscheidend in die Wagschale fallen.

Der direkte Beweis einer erythrocytolytischen Funktion der Milz war also durch diese Beobachtungen nicht erbracht.

Es mußte daher ein anderer Weg eingeschlagen werden, um dem Ziel näherzurücken. Am aussichtsreichsten erschien die vergleichende Untersuchung des Blutes vor und nach der Passage durch die Milz, ferner die Funktionsprüfung mittels genauer Durchblutungsversuche am überlebenden Organ.

I. Kapitel.

Vergleichende Untersuchung des peripheren und des Milzvenenblutes.

Über dieses Thema liegen in der Literatur folgende Angaben vor.

Das Milzvenenblut, entnommen aus dem Kreislauf, untersuchten als erste Daryewitz, Middendorf und Glass; sie konnten darin einen höheren Hämoglobingehalt feststellen als im peripheren Blut. Weiter berichtet Alberto Furno, daß die Erythrocyten der Milzvenen eine geringere Resistenz zeigen als die im peripheren Blute. Das aus der Milzvene gewonnene Serum soll hämoglobinhaltig sein.

Genaue Angaben über diese letztere Frage erschienen bei Schäffer. Er fand im Gegensatz zu Furno beim Hund, Katze, Affe, Kaninchen in jedem Stadium der Verdauung entweder das periphere und Milzvenenblut hämoglobinfrei oder beide hämolytisch, ja sogar das periphere Blut öfters hämolytisch als letzteres.

Beim Menschen wurde in einem Falle von perniziöser Anämie die Resistenz der Erythrocyten der Milzvene, gleich nach der vorgenommenen Splenektomie, von Huber untersucht; er fand normale Werte (0,45% NaCl).

Diese spärlichen Befunde ließen weitere Untersuchungen wünschenswert erscheinen.

Es mußte vor allem von Interesse sein, das Verhalten des peripheren und Milzvenenblutes in seinen verschiedenen Eigenschaften, womöglich bei ein und demselben Tiere zu verschiedenen Zeitpunkten sowie vor und nach Darreichung anämisierender Gifte zu prüfen.

Generated on 2019-10-04 22:14 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Als anämisierendes Gift verwendeten wir Toluylendiamin, welchem eine Beeinflussung sowohl der Milz als auch der roten Blutkörperchen zugesprochen wird. Dieses Mittel sollte uns eine leichtere Differenzierung dieser Faktoren ermöglichen.

Am zweckmäßigsten wären wir unserer Aufgabe gerecht geworden, wenn es möglich geworden wäre, eine Dauerfistel an der Milzvene, ohne Ausschaltung der Milz aus dem allgemeinen Kreislauf anzulegen, etwa im Sinne der Pfortaderfistel nach London und Dobrowolskaya. Wir versuchten an 8 Hunden solche Fistel anzulegen. In allen Fällen funktionierte dieselbe 24—48 Stunden einwandfrei; nach dieser Zeit entstanden jedoch Thromben oder schnürten auch die sorgfältigst und unter besonderen Kautelen angelegten Ligaturen die Vene ab. Uns kam es aber vor allem darauf an, in möglichst langen Zeiträumen Venenproben zu entnehmen, da wir auch keine akuten, sondern chronische Toluylendiaminvergiftungen vorzogen. Wir mußten daher die Fistelbildung wieder aufgeben und halfen uns in den folgenden Fällen in der Weise, daß wir an ein und demselben Tiere auf dem Wege der Laparotomie und Relaparotomie öfters aus Milzvenenästen direkt Blut entnahmen. Das bot den Vorteil, das Blut möglichst unverändert und frisch gewinnen zu können. — Peripheres Blut entnahmen wir gewöhnlich aus der Ohrvene oder aus der Milzarterie direkt. In beiden Fällen war der Befund immer der gleiche, so daß wir bei der Wiedergabe unserer Resultate nie speziell betonen werden, ob das periphere Blut der Ohrvene oder der Milzarterie entstammt. Die Blutproben wurden auf osmotische Resistenz (nach Ribierre) und auf eventuell vorhandene Hämoglobinämie (vor und nach chronischer Vergiftung mit Toluylendiamin) und morphologisch untersucht. Das Blut wurde in dieser Versuchsreihe stets direkt aus der Vene über eine 2 proz. oxalsaure Natriumlösung und in kleine Röhrchen aufgefangen und ruhig stehen gelassen, bis das Serum, resp. das Plasma sich von selbst vom Koagulum getrennt hatte. Die hierbei gewonnenen Resultate lassen sich in der Tabelle I auf S. 240 zusammenfassen.

Aus dieser Tabelle geht hervor, daß bei Normaltieren eine geringe, aber konstante Herabsetzung der osmotischen Resistenz roter Blutkörperchen nach der Milzpassage zu verzeichnen ist. In den Versuchen II, III, V, VII, VIII, IX fiel die Resistenz von 0,48% NaCl (peripheres Blut) auf 0,5 (Milzvenenblut) herab, in den Versuchen IV und X war der Ausschlag größer, und zwar von 0,46 auf 0,42% NaCl bzw. von 0,46 auf 0,5. Bei einem einzigen Normaltier, dessen Resistenz schon im peripheren Blute auffallend niedrig war (0,58% NaCl), zeigten sich keine Unterschiede.

Von diesen Tieren wurden 7 chronisch mit Toluylendiamin vergiftet; davon zeigten 4 (Versuch IV, VII, IX und X) eine absolute

Generated on 2019-10-04 22:14 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Tabelle I.

Resistenz der Erythrocyten, Verhalten des Serums und Plasmas vor und nach der Milzpassage.

Zahl der Versuche	Bemerkungen	Osmotische Resistenz		Verhalten des Serums		Verhalten des Plasmas	
		Milz Blut	periph. Blut	Milz Blut	periph. Blut	Milz Blut	periph. Blut
I. V. Weißer Spitz, Gewicht 14 kg, Milzvenenfistel	Vor Toluylendiamininjektion	0,48		hämol.			
	2 Tage 0,2 g Tol.	0,6 (?)	0,48	hämol.	n. h.		
	weitere 2 Tage 0,2 g Tol.	0,48	0,48	—	—	Spur H.	do.
II. V. Spitz, Gewicht 10 kg, Milzvenenfistel	Vor Toluylendiamin	0,5	0,48				
	2 Tage 0,2 Tol.	0,48	0,46				
	2 Tage 0,2 g						
	2 „ 0,4 „	0,46	0,44	hämol.	n. h.	häm.	n. h.
III. V. Spitz, Venenfistel	kein Tol.	0,5	0,5 Spur 0,48			stark h.	Spur häm.
IV. V. Spitz, Milzvenenfistel	vor Tol.	0,46	0,42			häm.	n. h.
	2 Tage 0,3 g Tol.	0,5	0,5 (?)			häm.	häm.
V. V. Spitz, Fistel	kein Tol.	0,5	0,48			häm.	n. h.
VI. V. Bulldogge, Fistel	kein Tol.	0,58	0,58			n. h.	n. h.
VII. V. Spitz, Milzvenenfistel	vor Tol.	0,5	0,5 Spur 0,48			n. h.	n. h.
	3 Tage 0,4 g						
	2 „ 0,3 g	0,54	0,5	hämol.	n. h.	do.	do.
VIII. V. Spitz, Milzvenenfistel	vor Tol.	0,5	0,48			häm.	häm.
	8 Tage 0,4 g			hämol.	häm.	n. h.	n. h.
IX. V. Schäferhund, Gewicht 12 kg	vor Tol.	0,5	0,5 Spur 0,48	Spur häm.	stark häm.	n. h.	n. h.
	10′ Stauung	0,54		sehr stark häm.			
	2 Tage 0,4 g Tol.	0,52	0,46	n. häm.	n. h.	n. h.	n. h.
X. V. Bulldogge, Gewicht 20 kg	vor Tol.	0,58 Spur 0,48	0,46	n. häm.	n. h.	n. h.	n. h.
	20′ Stauung	0,5 stark häm.		Spur häm.		do.	
	6 Tage 0,4 g Tol.	0,56	0,54	n. häm.	n. h.	do.	do.

Herabsetzung der Resistenz, 1 (Tier II) eine absolute Erhöhung, 1 (Tier I) scheinbar keine Veränderung, 1 (Tier VIII) ging verloren. Unsere Resultate stimmen mit den diesbezüglichen Befunden von **Vidal**, **Abrami**, **Chauffard**, **Hertz**, **Luzzatti** und **Pugliese** überein, welche auch eine Resistenzverminderung der Erythrocyten konstatierten. Mit Rücksicht auf die verhältnismäßig geringe Zahl unserer Versuche wollen wir jedoch keinen entscheidenden Schlußsatz ableiten. Die

Generated on 2019-10-04 22:14 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Herabsetzung der Resistenz der Milzvenenerythrocyten gegenüber den peripheren bei diesen vergifteten Tieren bewegte sich relativ in denselben Grenzen wie vor der Vergiftung bei Tier II, X. Größer war der Ausschlag bei Versuch VII, IX, vielleicht auch in Versuch I, kein Ausschlag bei Tier IV.

Wenn wir auch in 2 Fällen nach der Toluylendiaminvergiftung eine stärkere Herabsetzung der Erythrocytenresistenz fanden, so wollen wir doch aus dieser ganzen Versuchsreihe nur den Schluß ziehen: daß sowohl die normale Milz, als auch die toluylendiaminvergifteter Hunde die roten Blutkörperchen im Sinne einer Herabsetzung der osmotischen Resistenz zu beeinflussen vermag.

Suchen wir in der Literatur nach Angaben über die Beeinflussung der osmotischen Resistenz durch die Milz, so finden wir noch Befunde, welche sich auf entmilzte Tiere beziehen, also auf dem Wege einer anderen Methode als der unsrigen, gewonnen wurden. So hat Pel bei 30 Hunden Erhöhung der Minimal- und Maximalresistenz der Erythrocyten nach der Milzexstirpation nachweisen können (und zwar von 0,42% NaCl auf 0,35% und von 0,30% NaCl auf 0,23%). Wichtig erscheint in bezug auf unsere Befunde die Angabe, daß der chirurgische Eingriff als solcher die Resistenz der roten Blutkörperchen nicht verändert.

Diese Befunde Pels stimmen überein mit den älteren Angaben von Bottazzi, Dominici, weiter mit den letzten Befunden von Pearce und Karsner, die bei Hunden immer eine Steigerung der osmotischen Resistenz nach Splenektomie feststellten.

Kaninchenblut untersuchte auf Veranlassung von Port Sandaya mit demselben Ergebnis (4 Monate nach der Exstirpation der Milz Resistenzerhöhung).

Port selbst fand bei Kaninchen Resistenzherabsetzung nach der Milzexstirpation. Nach Brissaud und Bauer ist nach Unterbindung des D. choledochus bei Entstehen von Ikterus erhöhte Resistenz; bei Choledochusligatur und Milzexstirpation verminderte Resistenz, die Äthernarkose war ohne Einfluß. Die Splenektomie blieb ohne Einfluß auf die osmotische Resistenz der Erythrocyten von Hunden bei den Versuchen von Luzzatti und Pugliese.

Aus diesen Zitaten (Pol, Bottazzi, Dominici, Pearce und Karsner, Sandaya) muß man eine Resistenzherabsetzung durch die Milz annehmen, wenn diese Autoren, gestützt auf Ausfallserscheinungen (Milzexstirpation) eine Erhöhung der Resistenz gefunden haben. Wir haben uns bemüht, den direkten Beweis zu erbringen. Allerdings gelang es uns nicht, festzustellen, ob die Milz dabei elektiv vorgehe.

In dem Verhalten der Hämoglobinämie fanden wir mit Schäffer übereinstimmende Resultate, d. h. sowohl das normale als auch das

Generated on 2019-10-04 22:14 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

vergiftete Tier weist in den beiden Blutportionen keine Differenz auf. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle kam überhaupt keine Hämoglobinämie zur Beobachtung. Ergaben sich jedoch Unterschiede zwischen dem Milzvenenblut und dem peripheren, so waren diese, wie wir uns öfters überzeugen konnten, auf eine artifizielle Stauung in der Milz zurückzuführen. In diesem Sinne würden wir auch die Angaben Totis deuten, welcher nach Toluylendiaminvergiftung eine gesteigerte Hämoglobinämie im Milzvenenblut beobachten konnte. Diese Tatsache erscheint auch klinisch von Bedeutung (Pribram), weshalb wir weiter unten noch darauf zurückkommen wollen.

Wir haben in die Tabelle die Ergebnisse der morphologischen Untersuchungen nicht aufgenommen, weil die diesbezüglichen Unterschiede zwischen dem peripheren und dem Milzvenenblut gering, und auch nicht immer konstant waren.

Auch nach Milzexstirpation konnte keine konstante Veränderung des Blutbildes erhoben werden.

So gelangt Port in seiner Arbeit, die auch die Literatur berücksichtigt, zu dem Schlusse, daß „ein Einfluß der Milzexstirpation auf die morphologische Zusammensetzung des Blutes beim Kaninchen nicht zu erkennen ist". Auch Pel fand beim Hunde keine konstante Abweichung des Blutes nach vorgenommener Splenektomie.

Zu verwerten wäre vielleicht die Differentialzählung der weißen Blutkörperchen:

	Ohrvene	Milzvene
Tier II nach Toluylendiaminvergiftung:		
Lymphocyten	12%	24%
Polynucleäre neutrophile Leukocyten	84%	73%
Polynucleäre Eosinophile	—	2%
Übergangszellen	4%	1%
Tier VI vor Vergiftung:		
Lymphocyten	23,5%	34%
Polynucleäre neutrophile Leukocyten	66%	61%
Polynucleäre Eosinophile	7,5%	5%
Übergangszellen	3%	0%

Tier VII	vor Vergiftung		nach Vergiftung	
	Ohrvene	Milzvene	Ohrvene	Milzvene
Lymphocyten	19%	30%	6%	15%
Neutrophile Polynucleäre	76%	58%	86%	79%
Eosinophile Polynucleäre	5%	8%	1,5%	0%
Übergangszellen	0%	4%	6,5%	6%

Digitized by Google Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-10-04 22:14 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tier VIII vor der Vergiftung:

	Ohrvene	Milzvene
Lymphocyten	19%	35%
Polynucleäre Neutrophile	75%	58%
Polynucleäre Eosinophile	4%	4%
Übergangszellen	2%	3%

Auch Bain beobachtete, daß eine recht ansehnliche Zunahme der Lymphocyten auf Kosten der polynucleären Leukocyten in der Milz stattfindet. Es muß aber offengelassen werden, ob es sich nur um eine Ausschwemmung der Lymphocyten aus der Milz oder auch um eine Zerstörung der Leukocyten, wie es Bain angenommen hat, handelt.

Es sei hier auch die Arbeit von Bittner zitiert, welcher bei Kaninchen in den ersten drei Tagen nach der Milzexstirpation Lymphocytensturz beobachtete und dieses Phänomen auf Sistierung der Milzarbeit bezieht; diese Angabe stimmt mit unseren Befunden überein.

II.

Milzdurchblutungsversuche.

In diesem Abschnitte sollen die Resultate, die mit der Durchblutungsmethode an der überlebenden Milz gewonnen wurden (ähnlich, wie sie wiederholt zu Zwecken der Stoffwechselbestimmungen an der Leber ausgeführt wurden), besprochen werden.

Bei genauester Durchsicht der Literatur fanden wir zu einer Zeit, da unsere Versuche fast abgeschlossen waren, bei Bain die ersten Angaben über Durchblutung der Milz. Bain untersuchte Leber und Milz und schreibt letzterer als Hauptfunktion die Zerstörung der Leukocyten zu; Erythrocyten würden bei Erhöhung des Hämoglobingehaltes im durchströmten Blute nur zum kleinsten Teil durch die Milz, zum größten Teil erst in der Leber zerstört.

Die Technik der Durchblutungen war folgende: Das Tier wird narkotisiert, dann laparotomiert, die Milz inspiziert und in situ belassen. Nun wird sorgfältig das Netz weitab von der Milz doppelt abgebunden und durchtrennt. Präparation der Milzarterie gleich nach ihrem Abgang, was wichtig erscheint, da sich beim Hunde die Arteria lienalis sehr bald in ihre zwei Hauptäste teilt. Damit die Milz nicht zu früh aus dem Kreislauf ausgeschaltet wird, darf zunächst keine Ligatur um die Arterie gelegt werden, bevor die Vena lienalis nicht freipräpariert ist. Jetzt folgt die vollkommene Mobilisierung der Milz, so daß sie nurmehr an der Arterie und der Vene hängt. Einbinden einer entsprechenden Kanüle in die Arterie, einer zweiten in die Vene und Durchtrennung derselben. Damit ist die Milz vollkommen vom Organismus losgelöst und kann sofort verwendet werden. Es müssen namentlich die letzten

Generated on 2019-10-04 22:14 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Handgriffe sehr schnell erfolgen, damit der Kreislauf möglichst wenig gestört wird. (Man kann die Milzexstirpation zu diesem Zwecke — wenn man genügende Übung bekommen hat — auch aseptisch vornehmen und das entmilzte Tier — so wie wir es in einigen Fällen gemacht haben — weiterleben lassen.)

Nun bringt man die Milz in die Wärmekammer des Durchblutungsapparates und spritzt sie mit warmer (38°) Ringerlösung durch, um die eventuell gebildeten Thromben zu entfernen, worauf die Milzarterie mit dem Zuflußrohre des auf 38° C gestellten Durchblutungsapparates verbunden wird. Mit warmer Ringerlösung muß die Milz so lange durchströmt werden, bis sie ganz blutfrei geworden ist, was durchschnittlich 10—20 Minuten in Anspruch nimmt. Der Druck wird durch die Höhe des Druckgefäßes reguliert (gewöhnlich wurde es 1 m hoch über dem Organ angebracht). Die Blutstromgeschwindigkeit, die besonders wichtig erscheint, darf nicht zu groß werden, da sonst die hämolytische Milzfunktion nur wenig zum Ausdruck kommt. Wir haben in den meisten Versuchen die Geschwindigkeit auf ca. 160 bis 180 Tropfen in der Minute reguliert. Ist die Milz blutfrei gespült, so kann sie mit den zu prüfenden Flüssigkeiten durchströmt werden. Das aus der Venenabflußkanüle aufgefangene Blut wurde auf die eventuell vorhandene Hämolyse geprüft; dies geschah hier — sowie bei den Kontrollen — durch vorsichtiges Abzentrifugieren. Die Herstellung der Durchströmungsflüssigkeiten sowie nähere Details der Technik finden sich in den einzelnen Protokollen angegeben.

Zur Erleichterung der Orientierung in der Tabelle führen wir hier Anordnung und Resultate kurz an:

a) Durchströmung der Milz von normalen Tieren mit dem Blute dieser Tiere (eigenes Blut) ergibt meistens geringe Hämolyse.

b) Milz normaler Tiere mit eigenem Blut plus Toluylendiaminzusatz, stärkere Hämolyse.

c) Milz der mit Toluylendiamin chronisch vergifteten Tiere mit eigenem Blut, keine oder geringe Hämolyse.

d) Milz von Tieren, die mit Toluylendiamin chronisch vergiftet wurden mit dem Blute normaler Tiere, starke Hämolyse.

e) Milz von Tieren, welche mit Toluylendiamin chronisch vergiftet wurden mit dem Blute normaler Tiere plus Toluylendiaminzusatz, starke Hämolyse.

f) Milz normaler Tiere mit dem Blute chronisch mit Toluylendiamin vergifteter Tiere, keine Hämolyse.

g) Milz normaler Tiere mit eigenem Blute, welchem 1 Stunde vor der Durchblutung Toluylendiamin zugesetzt wurde und welches Blut knapp vor dem Versuche mit physiologischer Kochsalzlösung wiederholt gewaschen wurde, geringe oder keine Hämolyse.

Generated on 2019-10-04 22:14 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

h) Kontrollversuch: Leber normaler wie auch chronisch mit Toluylendiamin vergifteter Hunde gibt bei keiner der obenerwähnten Versuchsanordnungen Hämolyse.

Gehen wir auf die Resultate dieser Versuche näher ein, so ergibt sich, daß ad a und b bei Durchblutung von Normalmilzen mit 5 proz. Aufschwemmung ihres eigenen Blutes einigemal hintereinander, nur eine geringe aber konstante Hämolyse beobachtet werden konnte. Dieselbe steigerte sich dann deutlich, wenn man zu der 5 proz. Blutaufschwemmung Toluylendiamin zusetzte (wie aus Versuch I, II, III, V, VII, IX, X hervorgeht).

Wir wollen gleich hier auf den Umstand hinweisen, daß die gesteigerte Hämolyse des Toluylendiaminblutes (ad b) erst dann zutage tritt, wenn das Gift ca. 1 Stunde lang auf das Blut einwirken konnte.

ad c und d. Beim Durchleiten des eigenen Blutes durch die Milz chronisch vergifteter Tiere ergab sich nur manchmal geringe Hämolyse, welche sich aber bedeutend steigerte, wenn statt des eigenen, also vergifteten Blutes normales arteigenes Blut verwendet wurde. Siehe Versuch IV, V, VI, IX!

Es ergeben sich daraus zwei Tatsachen: 1. Die vergiftete Milz löst ihr eigenes Blut fast gar nicht; das könnte vielleicht auf eine besondere Einwirkung dieses Giftes auf die Resistenz der Erythrocyten zurückgeführt werden, im Sinne des bereits bekannten veränderten Verhaltens ikterischen Blutes gegenüber normalem bei der Hämolyse. 2. Die vergiftete Milz löst das Blut normaler Hunde stärker, welche Tatsache darauf hinweisen würde, daß beim chronisch mit Toluylendiamin vergifteten Tiere die Milz als solche für die gesteigerte Hämolyse verantwortlich zu machen sei.[1])

ad e. Dieser Versuch kann als Ergänzung der vorhergehenden betrachtet werden, nachdem hier im Rahmen unserer Versuchsanordnungen die günstigste Gelegenheit für eine stärkere Hämolyse geboten wurde, d. h. Durchblutung einer Milz vergifteter Tiere mit Normalblut plus Toluylendiaminzusatz. (Siehe Versuch V, VI, IX!)

ad f. Diese Anordnung beweist wieder die größere Resistenz des Blutes von mit Toluylendiamin vergifteten Tieren gegen eine Hämolyse durch die Milz des normalen Hundes und dient als Korrelat der Versuche unter c. (Siehe Versuch V und IX!)

ad g. Zum näheren Verständnis der Wirkung von Toluylendiamin auf das Blut wurden die unter g registrierten Versuche ausgeführt (Bindungsversuche). Sie veranschaulichen uns die Wirkung dieses

---

[1]) Daß es sich in diesen Versuchen um keine Heterolyse handeln kann, geht auch aus der Versuchsanordnung hervor, in welcher die Milz normaler Hunde das Blut der chronisch vergifteten Hunde nicht löst, das bei einer Heterolyse der Fall sein müßte.

Generated on 2019-10-04 22:14 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Tabelle II.

Zahl des Versuches	Das Organ durchströmt	Zahl und Resultat der Durchblutungen: mit 5% Blutaufschwemmung eines normalen Tieres	Kontrolle	+ Toluylendiamin	Kontrolle	5% Blutaufschwemmung eines mit Tol. vergifteten Tieres	Kontrolle	+ Toluylendiamin	Kontrolle	Dauer des Versuches	Bemerkungen
I. Vers.	Milz eines gesunden Hundes	4 mal H. + +	H. 0							2h	
II. Vers.	do.	4 mal H. + +	H. 0	I.D.H.+++ II.D.H.++++ III.D.H.++++	H. 0 H. 0					3h 15′	
III. Vers.	do.	I. D. H.: Spur II. D. H.: +	H. 0 H. 0	I. D. H. +++ II. D. H. +++	H. 0					4h 55′	
	Leber eines gesunden Hundes	I. D. H. 0 II. D. H.: Spur	H. 0	I. D. H. 0 II. D. H.: Spur	H. 0					3h 55′	
IV. Vers.	Milz eines mit Toluylendiamin vergifteten Hundes	I. D. H. ++ II. D. H. +++	H.: Spur			I. D. II. D. } H.: +	H. 0	I. D. H. ++++	H.: Spur	3h	
V. Vers.	Norm. Hund: Milz	I. D. H. 0 II. D. H. gering(+)		I. D. H. + II. D. H. ++		I. D. H. 0 II. D. H.: Spur	H. 0			1h 30′	
	do. Leber	I. D. H. 0 II. D. H. 0	H. 0	I. D. H. 0 II. D. H. 0	H. 0	I. D. H. 0				1h 20′	
	Mit Toluylendiamin vergifteter Hund: Milz	I. D. H.: Spur II D. H.: +	H. 0	I. D. H. +	H. 0	I. D. II. D. } H. 0	H. 0			2h 55′	
	do. Leber	I. II. } D. H. 0		I. D. II. D. } H. 0		I. D. II. D. } H. 0				2h	

VI. Vers.	Milz eines Hundes mit Toluylendiamin vergiftet	I. D. H. 0 II. D. H.: Spur	H. 0	I. D. H. + II. D. H. + +	H. 0	I. D. H. + II. D. H. + +	H. 0			3h 20′	Stauung des Normalblutes + Toluylendiamin 15′ H. + + + Toluylendiamin zum Blut knapp vor der Durchblutung.
VII. Vers.	Milz eines gesunden Hundes	I. D. H.: 0 II. D. H.: Spur	H. 0	I. D. H. + + II. D. H. + + +	H. 0					2h	Toluylendiamin 1h auf das Normalblut gewirkt.
VIII. Vers.	Milz eines gesunden Hundes	I. D. H. 0 II. D. H.: Spur	H. 0	I. D. H.: Spur II. D. H.: + Diese Blutaufschwemmung mit Ringerlösung gewaschen. I. D. H. 0 II. D. H.: Spur	H. 0					2h	Toluylenblut 1h auf das Normalblut gewirkt, dann erst mit Ringerlösung gewaschen.
IX. Vers.	Milz eines gesunden Hundes	I. D. H. 0 II. D. H.: Spur	H. 0	I. D. H. +	H. 0	I. D. H. 0 II. D. H. 0	H. 0	I. D. H. +	H. 0	1h 20′	Toluylendiamin lange auf das Blut gewirkt.
	Milz eines mit Toluylendiamin vergifteten Hundes	I. D. H. + II. D. H. + +	H. 0	I. D. H. + II. D. H. + + +	H. 0	I. D. H.: Spur		I. D. H.: Spur II. D. H.: + + +	H. 0	1h 40′	
X. Vers.	Milz eines gesunden Hundes	I. D. H. +		I. D. H. + + Atropin: II. D. H. + Diese Blutaufschwemmung wurde mit Ringer gewaschen I. D. H. + II. D. H. + +	H. 0 H. 0					2h	Toluylendiamin 1h auf das Blut gewirkt, dann gewaschen.

Generated on 2019-10-04 22:14 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Tabelle II (Fortsetzung).

Zahl des Versuches	Das Organ durchströmt	Zahl und Resultat der Durchblutungen								Dauer des Versuches	Bemerkungen
		mit 5% Blutaufschwemmung eines normalen Tieres		+ Toluylendiamin		5% Blutaufschwemmung eines mit Tol. vergifteten Tieres		+ Toluylendiamin			
			Kontrolle		Kontrolle		Kontrolle		Kontrolle		
XI. Vers.	Milz eines gesunden Hundes	I. D. H. 0 II. D : H : Spur	H. 0	I. D. H. 0 II. D. H. + Blut mit Ringerlösung gewaschen I. D. H. 0 II. D. H. 0	H. 0					2h	Toluylendiamin eine halbe Stunde auf das Blut gewirkt, dann mit Ringerlösung gewaschen. Atropinversuch mit dem Normalblut + Toluylendiamin I. D. H.: Spur
XII. Vers.	Leber eines mit Tol. vergifteten Hundes					I. D. H. 0 II. D. H. 0 III. D. H. 0	H. 0			2h	
XIII. Vers.	Leber eines gesunden Kaninchens	dreimal mit eigenem Blut durchströmt H. in geringster Spur	H. 0	I. D : H.: Spur II. D : H.: sehr schwach	H.: Spur					1h 45′	

Generated on 2019-10-04 22:14 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Giftes auf die Erythrocyten, welches trotz dessen möglichst vollkommener Ausschwemmung aus der Durchblutungsflüssigkeit die Hämolyse noch beeinflußt. (Siehe Protokollversuch VIII, X, XI!)

Die sub h angeführten Kontrollversuche sprechen auch für eine spezifische hämolytische Funktion der Milz, da sich die Leber als nicht fähig erwies, die mit Toluylendiamin versetzten Erythrocyten zu lösen.

Bei allen Durchblutungen, bei denen selbstverständlich genau darauf geachtet wurde, daß Druck und Durchströmungsgeschwindigkeit möglichst gleichbleiben, fiel die geringere Geschwindigkeit nach Zusatz von Toluylendiamin zur zugeführten Blutflüssigkeit auf. Dies ist zahlenmäßig in Versuch IX, X, XI registriert.

Der Umstand, daß das Blut mit Toluylendiaminzusatz immer stärker hämolysiert wird, bei gleichzeitig geringerer Durchflußgeschwindigkeit, läßt vermuten, daß die stärkere Hämolyse von der geringeren Geschwindigkeit abhängig ist. Dies läßt sich auch veranschaulichen, wenn man normale Milzen bei der Durchblutung staut, wie wir es öfters getan haben (siehe Protokoll). Immer trat dann stärkere Hämolyse auf. Pribram hat durch Stauung der Milzvenen bei Tieren verstärkte Urobilinogenurie als Ausdruck vermehrten Erythrocytenzerfalls nachweisen können, was mit unseren Beobachtungen am überlebenden Organ in Einklang zu bringen ist. Nicht unerwähnt bleibe jedoch, daß beim Gegenversuch, d. h. mittels Atropinzusatzes (Versuch X und XI), die Durchflußgeschwindigkeit zu steigern, keine verminderte Hämolyse beobachtet wurde.

Die hier mitgeteilten Beobachtungen scheinen für die durch andere Methoden supponierte hämolytische Funktion der Milz zu sprechen. Diese Funktion wird durch zwei Faktoren bedingt: a) die Tätigkeit der Milz, b) die Beschaffenheit der Erythrocyten.

Die erstere kann bei der chronischen Toluylendiaminvergiftung einer Steigerung fähig sein. Die Beschaffenheit der Erythrocyten scheint hingegen bei der akuten Toluylendiaminvergiftung eine größere Rolle zu spielen (siehe Bindungsversuche).

Man kann die Ergebnisse der beiden vorangegangenen Kapitel in Einklang bringen. Die Milz setzt in vivo die Resistenz der roten Blutkörperchen herab, womit im Durchblutungsversuch die Hämolyse in Parallele zu bringen ist. Das Toluylendiamin scheint bei chronisch vergifteten Hunden auf beide Faktoren, welche für die Hämolyse hauptsächlich in Betracht kommen, einzuwirken. Es setzt schon in vivo absolut die Resistenz der Erythrocyten herab und bewirkt bei der Milz dieser Tiere im Durchblutungsversuch eine gesteigerte Funktion.

Es wird nun verständlich, warum das Toluylendiamin als hämolytisches Gift wirkt. Denn, wenn es uns auch im Durchblutungsversuch nicht gelungen ist, beim chronisch vergifteten Tier mit seinem eigenen

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:14 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Blut die stärkste Hämolyse zu erzielen, so fallen doch die nachgewiesene Herabsetzung der Resistenz der roten Blutkörperchen und die gesteigerte Funktion der Milz als zwei Grundbedingungen der Hämolyse schwer in die Wagschale.

Wir müssen also sowohl die „plasmotrope" (Grawitz), als auch die „organotrope" (Vast, Joannovics, Nolf) Wirkung des Toluylendiamins anerkennen.

Unsere Untersuchungen über das besprochene Thema gewinnen an Interesse, wenn man die pathologischen Zustände am Menschen beurteilt, welche gewissermaßen mit den hier besprochenen experimentell hervorgerufenen Erscheinungen in Parallele zu setzen sind. In Betracht kommen die verschiedenen anämischen Zustände, für die „splenogene Schädlichkeiten" angenommen werden: hier reihen sich an: der hämolytische Ikterus (Minkowski, Chauffard), der Bantische Symptomenkomplex, die perniziöse Anämie (Eppinger, Decastello). Die Klinik hat eine Bestätigung für die Anschauung dieser Autoren durch die Erfolge der Milzexstirpation bei diesen Erkrankungsformen geliefert (Ranzi und Eppinger, Mühsam, Klemperer usw.).

Zur Beurteilung der Rolle der Milz beim hämolytischen Ikterus können die Versuche mit Toluylendiamin herangezogen werden, insofern als in beiden Fällen die Resistenzherabsetzung eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Hämolyse spielt.

Der Versuch, einen Parallelismus mit der perniziösen Anämie des Menschen herzustellen, ist uns nicht gelungen. Wir haben gemeinsam mit O. Porges Milzdurchblutungen mit Zusätzen von Putrescin und Cadaverin, Phenyläthylamin, Histamin ausgeführt, dann aber auch mit exquisiten Blutgiften, wie Pyrodin, Hydroxylamin, Pyrogallussäure, Amidobenzoesäureäthylester, Hydrazin, Phenylhydrazin, Phenylhydroxylamin, meistens ohne eine gesteigerte Hämolyse zu beobachten.

Solange zur Erklärung der Pathogenese der perniziösen Anämie keine brauchbaren Experimente vorliegen, darf man für diese Erkrankung trotz der klinischen Erfolge der Milzexstirpation die Vermutung Türks und Decastellos nicht von der Hand weisen, daß auch andere Faktoren hier mitspielen müssen.

Zusammenfassung.

1. Die osmotische Resistenz der roten Blutkörperchen der Milzvene gegen hypotonische Kochsalzlösung ist herabgesetzt.

2. Das Serum und Plasma des Milzvenenblutes ist unter entsprechenden Kautelen untersucht, nicht hämolytisch.

3. Im Blute der Milzvene beobachtet man eine gesteigerte Lymphocytose auf Kosten der polymorphen neutrophylen Leukocyten.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:14 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

4. Die osmotische Resistenz der roten Blutkörperchen bei chronischer Toluylendiaminvergiftung ist absolut herabgesetzt.

5. Im Durchblutungsversuch beobachtet man geringe Hämolyse des normalen Blutes durch die normale Milz.

6. Stärkere Hämolyse des normalen Blutes mit Toluylendiaminzusatz durch die normale Milz.

7. Die Milz chronisch mit Toluylendiamin vergifteter Hunde weist sehr starke Hämolyse des normalen Blutes auf, die durch Toluylendiaminzusatz noch gesteigert werden kann.

8. Die Hämolyse bei Toluylendiamin beruht sowohl auf Schädigung der Erythrocyten als auch auf einer gesteigerten Milzfunktion.

9. Die Toluylendiaminvergiftung läßt sich als Parallelismus verwerten zum hämolytischen Ikterus.

Anhaltspunkte für die Pathogenese der perniziösen Anämie konnten mit der Milzdurchblutungsmethode nicht gefunden werden.

Vorversuch I.

10. I. 1914. Eine Hundemilz wird viermal mit einer 5 proz. Blutkörperchenaufschwemmung (in Ringerlösung) durchblutet. Dauer des Versuches 2 Stunden.

Nach Abzentrifugieren ist das Milzblut deutlich hämolytisch (++).

Die Kontrollflüssigkeit (im Brutofen gestanden) nicht hämolytisch.

Versuch II.

Dieselbe Anordnung wie im Versuch I. Milzblut hämolytisch.

Dauer des Versuchs $^1/_2 3$—$^1/_2 5^h$ ab. Kontrolle nicht hämolytisch.

Um 3^h wird zu 1000 ccm der Blutaufschwemmung 0,5 g Toluylendiamin zugesetzt.

Um 5^h I. Durchbl. mit 750 ccm dieses Blutes: Milzblut stark hämolytisch(++). Kontrolle nicht hämolytisch.

5^{30} II. Durchbl. } Milzblut sehr stark hämolytisch (++++).
5^{45} III. Durchbl. } Kontrolle nicht hämolytisch.

Versuch III.

13. II. Hundeleber- und -milz-Durchblutung mit normalem und Toluylendiaminblut.

Von $^3/_4 2$—$^1/_4 3^h$ wird sowohl die Milz als auch die Leber mit Ringerlösung durchspült.

Milz.

I. D. mit 5 proz. Blutaufschwemmung 2^{15}—4^h, Spur hämolytisch.
II. D. mit 5 proz. Blutaufschwemmung 4^h—4^{50}, Blut hämolytisch (+).

Leber.

I D. mit 5 proz. Blutaufschwemmung 2^{15}—3^h, nicht hämolytisch.
II. D. mit 5 proz. Blutaufschwemmung 3—4^h, nicht hämolytisch.
III. D. mit 5 proz. Blutaufschwemmung 4—4^{50}, Spur hämolytisch.
Kontrolle nicht hämolytisch.

Um 3^h zu 2200 ccm Blutaufschwemmung 1 g Toluylendiamin zugesetzt.

Generated on 2019-10-04 22:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Milz.

I. D. mit 300 ccm dieses Blutes 4^{50}—6^{h}, Blut stark hämolytisch (+++).

II. D. mit 300 ccm dieses Blutes 6^{h}—6^{40}, Blut sehr stark hämolytisch (++++).

Leber.

I. D. mit 1600 ccm dieses Blutes 4^{50}—5^{30}, Blut nicht hämolytisch (Zentrif. gelb).

II. D. mit 1600 ccm dieses Blutes 5^{30}—5^{40}, Blut Spur hämolytisch.

Kontrolle nicht hämolytisch. Zentrifugat leicht gelb gefärbt.

Versuch IV.

20. II. Milzdurchblutung eines mit Toluylendiamin chronisch vergifteten Tieres.

16. II., 17. II., 18. II. Injektion (subcutan) 0,4 g Toluylendiamin. Hund stark ikterisch.

19. II. bis 20. II. Milzentnahme zur Durchblutung.

2^{30}—3^{h} mit Ringerlösung durchspült, bis die Milz blutfrei ist.

1. I. D. mit 5 proz. Blutaufschwemmung eines gesunden Hundes 3—3^{30}, Blut hämolytisch (rosa ++).
2. II. D. mit 5 proz. Blutaufschwemmung eines gesunden Hundes 3^{30}—4^{05}, Blut hämolytisch (+++).

Kontrolle: Spur hämolytisch.

3. I. D. mit dem eigenem Blut 4^{15}—4^{45}, Blut hämolytisch, doch schwächer als bei 1 (+).
4. II. D. mit dem eigenem Blut 4^{45}—5^{15}, Blut hämolytisch, wie bei 3 (+).

Kontrolle ikterisch.

Zu 500 ccm des eigenen Blutes wurde 1 g Toluylendiamin zugesetzt.

5. I. D. mit diesem Blut. Das Blut sehr stark hämolytisch (++++).

Kontrolle auch hämolytisch, doch in viel geringerem Grade.

Versuch V.

Milz und Leberdurchblutung eines normalen und mit Toluylendiamin vergifteten Tieres.

25. II, 26. II. Subcutane Injektion von 0,4 g Toluylendiamin. Der Schäferhund (Gewicht 12 kg) ist stark ikterisch.

27. II. bis 28. II. Milzentnahme zwecks Durchblutung.

Milz.

I. D. mit 300 ccm 5 proz. Blutaufschwemmung eines normalen Tieres 4^{h}—4^{30}, Blut Spur hämolytisch.

II. D. mit 300 ccm 5 proz. Blutaufschwemmung eines normalen Tieres 4^{30}—4^{45}, Blut nicht hämolytisch (ikterisch).

Leber.

I. D. mit 1600 ccm 5 proz. Blutaufschwemmung eines normalen Tieres 3^{50}—4^{15}, Blut hämolytisch (rosa +).

Blut nicht hämolytisch (ikterisch).

II. D. mit 1600 ccm 5 proz. Blutaufschwemmung eines normalen Tieres 4^{15}—4^{35},

Kontrolle nicht hämolytisch.

Milz.

I. D. mit 300 ccm 5 proz. Aufschwemmung des eigenen Blutes 4^{50}—5^{15}, Blut nicht hämolytisch (leicht ikterisch).

II. D. mit 300 ccm 5 proz. Aufschwemmung des eigenen Blutes 5^{15}—5^{30}, Blut nicht hämolytisch (deutlich ikterisch).

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:14 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Leber.

I. D. mit 1600 ccm Aufschwemmung des eigenen Blutes 4^{35}—5^{10}, Blut nicht hämolytisch (Zentrifugat stark ikterisch).

II. D. mit 1600 ccm Aufschwemmung des eigenen Blutes 5^{10}—5^{30}, Blut nicht hämolytisch (Zentrifugat stark ikterisch).

Kontrolle leicht ikterisch (gelb).

Zu 2000 ccm der Blutaufschwemmung des Normaltieres wurde 1 g Toluylendiamin zugesetzt.

Milz.

I. D. mit 300 ccm dieses Blutes 5^{30}—5^{55}, Blut etwas hämolytisch (+).

Leber.

I. D. mit 1600 ccm dieses Blutes 5^{30}—5^{45}, Blut nicht hämolytisch (etwas ikterisch).

II. D. mit 1600 ccm dieses Blutes, Blut nicht hämolytisch (etwas ikterisch).

Kontolle nicht hämolytisch.

Durchblutung der Milz des Normaltieres.

Milz.

I. D. mit 300 ccm eigenen Blutes 9^{5}—9^{30}, Blut nicht hämolytisch.

II. D. mit 300 ccm eigenen Blutes 9^{30}—9^{42}, Blut Spur hämolytisch (Zentrif. rosa +).

Leber.

I. D. mit 2500 ccm eigenen Blutes 8^{50}—9^{10}, Blut nicht hämolytisch.

II. D. mit 2500 ccm eigenen Blutes 9^{10}—9^{20}, Blut nicht hämolytisch.

Milz.

I. D. mit 200 ccm der 5 proz. Blutaufschwemmung des mit Toluylendiamin vergifteten Tieres 9^{42}—9^{52}, Blut nicht hämolytisch.

II. D. mit 200 ccm der 5 proz. Blutaufschwemmung des mit Toluylendiamin vergifteten Tieres, bis 10^{h} Blut Spur hämolytisch (leicht ikterisch).

Leber.

I. u. II. D. mit 1000 ccm der 5 proz. Blutaufschwemmung des mit Toluylendiamin vergifteten Tieres, Blut nicht hämolytisch (leicht ikterisch).

Kontrolle ikterisch gelb.

Zu 2000 ccm der eigenen 5 proz. Blutaufschwemmung wurde 1 g Toluylendiamin zugesetzt.

Milz.

I. D. mit 300 ccm dieses Blutes 10^{02}—10^{15}, Blut hämolytisch (+).

II. D. mit 300 ccm dieses Blutes 10^{15}—10^{30}, Blut stärker hämolytisch (++).

Leber.

I. u. II. D. mit 4000 ccm dieses Blutes 9^{40}—10^{10}, Blut nicht hämolytisch.

Kontrolle nicht hämolytisch.

Versuch VI.

Milzdurchblutung eines mit Toluylendiamin vergifteten Tieres (wie Versuch IV).

Am 7. III., 8. III., 9. III. wird einem Bulli (20 kg Gewicht) 0,4 Toluylendiamin subcutan injiizert.

10. III. Hund nicht ikterisch, 11. III., 12. III., 13. III. 0,4 Toluylendiamin subcutan injiziert.

14. IV. 11^{h} vorm. 0,5 g Toluylendiamin. $^{1}/_{2}3^{h}$ wird die Milz entnommen.

2^{45}—3^{15} Spülung mit Ringerlösung bis die Milz blutleer ist.

I. D. mit 500 ccm 5 proz. Blutaufschwemmung eines normalen Tieres 3^{30}—3^{45}, Blut nicht hämolytisch.

Digitized by Google | Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:14 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

II. D. mit 500 ccm 5 proz. Blutaufschwemmung eines normalen Tieres 3^{45}—4^{h}, Blut Spur hämolytisch.

Kontrolle nicht hämolytisch.

I. D. mit 700 ccm eigenen Blutes 4—4^{15}, Blut hämolytisch (rosa +).

II. D. mit 700 ccm eigenen Blutes 4^{15}—4^{35}, Blut stärker hämolytisch (++).

Kontrolle nicht hämolytisch, gelb (ikterisch).

Zu 400 ccm 5 proz. Aufschwemmung des Normalblutes wurde 0,5 g Toluylendiamin zugesetzt.

I. D. mit dieser Blutaufschwemmung 4^{45}—4^{55}, Blut hämolytisch (rosa +).

II. D. mit dieser Blutaufschwemmung 4^{55}—5^{05}, Blut stärker hämolytisch (++).

Kontrolle nicht hämolytisch.

5^{05}—5^{15} wird das Blut durch Abklemmung des Abflußrohres in der Milz gestaut. Das nachher entnommene Blut sehr stark hämolytisch (++++).

Bemerkung: Die Milz des mit Toluylendiamin chronisch vergifteten Tieres löst also auch eigenes Blut, wenn die letzte Toluylendiamininjektion einige Stunden vor der Milzexstirpation vorgenommen wird.

Versuch VII.

Hunde-Normalmilz durchblutet mit eigenem Blut, welches Toluylendiamin 1^{h} gebunden hat (Bindungsversuch).

Milz.

6. VI. Eine Hundemilz wird von 2^{35}—2^{50} mit Ringerlösung blutleer gespült.

I. D. mit 500 ccm 5 proz. eigener Blutaufschwemmung 2^{50}—3^{25}, Blut nicht hämolytisch.

II. D. mit 500 ccm 5proz. eigener Blutaufschwemmung 3^{25}—3^{40}, Blut Spur hämolytisch. Kontrolle am Auslaufrohr des Durchblutungsapparates entnommen, nicht hämolytisch.

I. D. mit 500 ccm 5 proz. Blutaufschwemmung, auf die eine Stunde lang bei Zimmertemperatur 1 g Toluylendiamin eingewirkt hat.
3^{40}—4^{35} Blut stark hämolytisch (++).
Kontrolle am Auslauf entnommen nicht hämolytisch.

II. D. mit derselben Flüssigkeit: Blut sehr stark hämolytisch (+++).

Kontrolle hämolytisch (++).

Versuch VIII.

Versuch die Wirkung des Toluylendiamins durch Waschen des Blutes aufzuheben.

3^{15} nachmittags wurde zu 40 ccm defibrinierten Hundeblutes 1 g Toluylendiamin zugesetzt.

Nach einer Stunde wurde zu 20 ccm dieses Blutes 300 ccm Ringerlösung zugesetzt (Flüssigkeit A).

Die anderen 20 ccm Blut werden mit Ringerlösung 3 mal gewaschen, dann auch mit Ringerlösung auf 300 ccm aufgefüllt (Flüssigkeit B).

Milz: Ringerspülung.

I. D mit 500 ccm 5 proz. Blutaufschwemmung 3^{50}—4^{10}, Blut nicht hämolytisch.

II. D. mit 500 ccm 5 proz. Blutaufschwemmung 4^{10}—4^{20}, Blut Spur hämolytisch.

Kontrolle am Auslauf entnommen: gelb.

Ringerspülung 5'.

I. D. mit A (fließt bloß tropfenweise) 4^{25}—5^{05}, Blut Spur hämolytisch.

Kontrolle: nicht hämolytisch.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:14 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

II. D. mit A, Blut hämolytisch (+).

Kontrolle Spur hämolytisch.

Ringerspülung.

I. D. mit B 5^{15}—5^{30} (fließt ziemlich schnell), Blut nicht hämolytisch.

II. D. mit B 5^{30}—5^{40}, Blut Spur hämolytisch.

Kontrolle nicht hämolytisch.

Versuch IX.

Milzdurchblutung eines Normal- und mit Toluylendiamin vergifteten Hundes (siehe Versuch IV, V, VI). Bindungsversuch.

Am 15. V., 16. V., 17. V. wird einem Schäferhund (20 kg Gewicht) 0,4 Toluylendiamin subcutan injiziert.

18. V. bis 19. V., 20. V. 0,4 Toluylendiamin injiziert, 21. V. Hund ikterisch, frißt nichts mehr, 22. V. 0,3 Toluylendiamin injiziert.

23. V. Durchblutungsversuch.

2^{15} wird zu 800 ccm 5 proz. Blutaufschwemmung eines gesunden Hundes 1 g Toluylendiamin zugesetzt (Flüssigkeit A).

2^{30} wird zu 1000 ccm 5 proz. Blutaufschwemmung des vergifteten Tieres 1 g Toluylendiamin zugesetzt (Flüssigkeit B).

Milz des vergifteten Tieres: wird mit Ringer gespült.

I. D. mit Normaltierblut (5 proz. Aufschwemmung) 2^{30}, Blut hämolytisch (Zentrifugat rosa +).

Kontrolle am Auslauf: nicht hämolytisch.

II. D. mit Normaltierblut (5 proz. Aufschwemmung) 2^{48}, (Tropfenzahl in der Minute 180) Blut hämolytisch (++).

Kontrolle rosa (+).

I. D. mit Normalblut + Toluylendiamin (A), Zentrifugat rosa (+).

2^{55} 126 Tropfen in der Minute. Kontrolle wird hämolytisch.

II. D. mit Normalblut, Blut stark hämolytisch (+++).

3^{25} Ringerspülung. 180 Tropfen in der Minute.

I. D. mit eigenem Blut 3^{30}, Blut Spur hämolytisch und ikterisch.

(180 Tropfen in der Minute). Kontrolle ikterisch.

II. D. mit eigenem Blut 3^{45}, Blut stark hämolytisch (+++).

156 Topfen in der Minute. Kontrolle rosa .

I. D. mit eigenem Blut + Toluylendiamin (B) 3^{48}, Blut Spur hämolytisch und ikterisch.

104 Tropfen in der Minute. Kontrolle ikterisch.

II. D. mit eigenem Blut + Toluylendiamin 4^{10}, Blut stark hämolytisch (+++).

62 Tropfen in der Minute. Kontrolle rosagelb.

Milz des gesunden Tieres: Ringerspülung.

I. D. mit eigener 5 proz. Blutaufschwemmung 6^{20}, Blut nicht hämolytisch.

II. D. mit eigenem 5 proz. Blutaufschwemmung 6^{36}, Blut Spur hämolytisch.

192 Tropfen in der Minute. Kontrolle nicht hämolytisch.

I. D. mit eigenem Blut + Toluylendiamin (A) 6^{50} abends, Blut hämolytisch (rosa +).

60 Tropfen in der Minute. Kontrolle nicht hämolytisch.

7^{10} abends. Ringerspülung 160 Tropfen in der Minute.

I. D. mit der 5 proz. Blutaufschwemmung des Toluylentieres 7^{15}. Blut ikterisch, keine Hämolyse.

Kontrolle ikterisch.

II. D. mit der 5 proz. Blutaufschwemmung des Toluylentieres 7^{35}, Blut ikterisch, vielleicht Spur hämolytisch.

80 Tropfen in der Minute. Kontrolle klar.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:14 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

I. D. mit demselben Blut + Toluyl (B), Blut hämolytisch (rosa +).
Kontrolle ikterisch.

Versuch X.

Entbindungs- und Atropinversuch.

Hundemilzdurchblutung:

Zu 100 ccm defibrinierten Blutes wurde 1 g Toluylendiamin zugesetzt. Nach einer Stunde wurden zu 50 ccm dieses Blutes 1000 ccm Ringerlösung zugesetzt (Flüssigkeit A). Die anderen 50 ccm wurden 3 mal mit Ringerlösung gewaschen, dann ebenfalls mit 1000 ccm Ringerlösung versetzt (Flüssigkeit B).

3^{20} Ringerspülung, 3^{30} über 180 Tropfen in der Minute.

I. D. mit eigenem Blut (5 proz. Aufschwemmung) 3^{35}—4^{10}.

Das Blut fließt anfangs sehr langsam, dann (3^{58}), 151 Tropfen in der Minute. Blut hämolytisch (+). Kontrolle nicht hämolytisch.

I. D. mit der Flüssigkeit B 4^{35}, Blut hämolytisch (+), Kontrolle nicht hämolytisch.

II. D. mit der Flüssigkeit B 4^{48}, 110 Tropfen in der Minute. Blut hämolytisch (++).

I. D. mit der Flüssigkeit A 5^{h}, Blut hämolytisch (+).

5^{05} 60 Tropfen in der Minute.

5^{11} 54 Tropfen in der Minute.

5^{12} in den zu führenden Schlauch 10 mg Atropin injiziert, 5^{14} 110 Tropfen in der Minute.

5^{18} Blut entnommen zum Zentrifugieren, es ist ebenso stark hämolytisch wie vorher.

Kontrolle nicht hämolytisch.

Versuch XI.

Entbindungs- und Atropinversuch an einer Hundemilz (Spitz 11 kg Gewicht).

17. VI. um $^1/_2 3^h$ wird zu 100 ccm defibrinierten Blutes 1 g Toluylendiamin zugesetzt.

Um 3^h werden 50 ccm dieses Blutes mit Ringerlösung auf 1000 ccm verdünnt (Lösung A).

Die anderen 50 ccm werden 3 mal mit Ringerlösung gewaschen, zentrifugiert, die restierenden 30 ccm mit Ringerlösung auf 600 ccm verdünnt (Lösung B).

Milz:

3^{25}—3^{35} Ringerspülung, 3^{35} über 200 Tropfen in der Minute.

3^{55}—3^{55} I. D. mit 300 ccm einer 5 proz. normalen Blutkörperchenaufschwemmung. Blut nicht hämolytisch, 3^{49} liefen 180 Tropfen in der Minute.

3^{55}—4^{05} II. D. mit derselben Flüssigkeit, 4^{05} 180 Tropfen in der Minute. Blut in geringer Spur hämolytisch. Kontrolle gelb, nicht hämolytisch.

4^{08}—4^{16} I. D. mit der Flüssigkeit B, 4^{10} 180 Tropfen in der Minute.

4^{16}—4^{22} II. D. mit der Flüssigkeit B, 4^{21} 160 Tropfen in der Minute. Das Blut in beiden Proben nicht hämolytisch. Kontrolle nicht hämolytisch.

4^{22}—4^{37} I. D. mit Flüssigkeit A. 160 Tropfen in der Minute. Blut nicht hämolytisch. Kontrolle nicht hämolytisch.

4^{37} II. D. mit Flüssigkeit A, 4^{40} 150 Tropfen in der Minute. Blut etwas hämolytisch (+). Kontrolle nicht hämolytisch.

4^{42} 10 mg Atropin in den zuführenden Gummischlauch injiziert.

4^{44} 170 Tropfen in der Minute. Das Blut Spur hämolytisch. Kontrolle nicht hämolytisch.

4^{55}—5^{10} Ringerspülung.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:14 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

5^{10} I. D. mit 500 ccm 5 proz. Blutaufschwemmung der 0,2 g Hydroxylamin zugesetzt wurde.

Blut etwas hämolytisch. Kontrolle nicht hämolytisch.

Die Resultate dieser Durchblutung waren nur intensiv, da das Durchströmen des Blutes zu schnell vor sich ging (geringe Wirkung von Toluylendiamin und Atropin).

Kontrolldurchblutungen der Leber.

Hundeleber: Wird 3 mal mit 1000 ccm einer 5 proz. Blutaufschwemmung durchblutet. Dauer 2 h. Nach den ersten zwei Durchblutungen das Blut nicht hämolytisch, Spuren ikterisch. Die Kontrolle (dieselbe Zeit im Brutofen gestanden), nicht hämolytisch.

Nach der dritten Durchblutung ist die entnommene Blutprobe vielleicht in geringster Spur hämolytisch.

Kaninchenleberdurchblutung:

Von 4—4^{30} Ringerspülung.

Von 4^{30}—5^{30} dreimal durchblutet mit 700 ccm 5 proz. Blutaufschwemmung.

Das Blut vielleicht in geringster Spur hämolytisch. Kontrolle nicht hämolytisch.

Von 5^{30}—6^{10} 2 mal mit Toluylendiaminblut durchblutet (zu 1000 ccm der 5 proz. Blutaufschwemmung wird 0,5 g Toluylendiamin zugesetzt).

Das Blut in geringer Spur hämolytisch. Kontrolle im Brutofen ebenfalls spurenweise hämolytisch.

Der Vollständigkeit halber teilen wir noch drei Versuche mit, welche aus uns bis jetzt unaufgeklärten Gründen völlig negativ in Bezug auf Hämolyse ausfielen.

Dies darf uns nicht wundern, da auch bei den zu Stoffwechseluntersuchungszwecken ausgeführten Durchblutungen anderer Autoren dabei Versager vorkommen.

Literaturverzeichnis.

Bain, Journ. of Physiol. 1903, S. 352.
Bayer, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **27**.
Bittner, Folia Haematol. **15**, 1240.
Bottazzi, Arch. ital. de Biol. 1895.
Brissaud und Bauer, Compt. rend. Soc. de Biol. 1907, S. 1068.
Daryewitz, Ref. in Jahrb. f. Tierchemie **19**, 129.
v. Decastello, Deutsche med. Wochenschr. 1914, S. 692.
Dominici, Gazz. de osped. 1895.
Eppinger, Deutsche klin. Wochenschr. 1913, S. 1509, 1572, 2409.
— und Ranzi, Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **27**.
Furno, Sperimentale 1913.
Gabbi, Zieglers Beiträge z. allg. Path. u. pathol. Anat. **14**, 351.
Glass, vgl. Ref. in Zeitschr. f. Physiol. **3**, 658.
Gelbert und Chabrol, Semaine médicale 1911, S. 254.
Huber, Berliner klin. Wochenschr. 1913, S. 2179.
Joannovics, Zeitschr. f. Heilk. **25**, 25.
— und Pick, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therapie **7**, 185.
Klemperer und Hirschfeld, Ther. d. Gegenw. 1913, S. 385.
Korschun und Morgenroth, Berliner klin. Wochenschr. 1902, S. 870.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:14 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

London und Dobrowolskaja, Zeitschr. f. physiol. Chemie **87**, 130.
Dobrowolskaja, Biochem. Zeitschr. **56**, 267.
Luzzatti und Pugliese, Arch. ital. de physiol. 1900.
Middendorf, Inaug.-Diss. Dorpat 1888.
Noguchi, Biochem. Zeitschr. **6**, 187.
Nolf, Congr. franç. Lyon 1911.
Pearce und Karsner, Zit. nach Port.
Pel, Deutsches Archiv f. klin. Med. **56**, 592.
Port, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmokol. **73**, 251.
Pugliese, Arch. ital. de Biol. 1900.
Sandaya Zit. nach Port.
Schäffer, Journ. of Physiol. 1890.
Toti, Sperimentale 1913.
Türk, Deutsche med. Wochenschr. 1914, 371.
Vast, Zit. nach Joannovics.

Generated on 2019-10-04 22:14 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Saitengalvanometrische Untersuchungen des Herzmechanismus bei Alpenmurmeltieren während des Winterschlafes.

Von

Dr. **Adolf F. Hecht.**

(Aus der Herzuntersuchungsstation der k. k. Universitätskinderklinik in Wien [Vorstand: Prof. Freih. v. Pirquet].)

Mit 3 Textfiguren.

(*Eingegangen am 22. Mai 1914.*)

Der Winterschlaf, jener eigenartige Zustand, während dessen warmblütige Tiere die Eigenschaften von wechselwarmen Tieren annehmen, hat seit jeher die Biologen interessiert, und es ist schon lange bekannt, daß mit einer besonders niedrigen Körpertemperatur eine sehr niedrige Respirationsfrequenz und ein sehr langsamer Herzschlag einhergehen.

Es war daher zu erwarten, daß die neu erfundenen registrierenden Methoden auch zum Studium des Herzmechanismus während des Winterschlafes herangezogen werden.

Florence Buchanan[1]) hat mittels des Capillarelektrometers die Herztätigkeit der Schlafmaus während des wachen Zustandes und während des Winterschlafes untersucht; dabei fand sie, daß die Minutenfrequenz des Vorhofs und des Ventrikels im wachen Zustand an 700 beträgt, und daß während des Schlafzustandes der Vorhof 114 mal, der Ventrikel aber nur 104 mal in der Minute schlägt. Dieses Zahlenverhältnis allein beweist schon in Anbetracht des Umstandes, daß die Ventrikelaktion regelmäßig ist, das Vorhandensein einer kompletten Dissoziation. Die Vorhofsaktion war allerdings etwas unregelmäßig, wie sich dies auch in klinischen Fällen von Adams-Stockes bisweilen findet. Auf Temperaturmessungen hat Verf. verzichtet, um die schlafenden Tiere nicht dadurch aufzuwecken.

Im nächsten Jahre berichtete Florence Buchanan[2]) über ebensolche Untersuchungen an Fledermäusen und an Igeln. Sie fand bei Plecotus auritus nach einer Frostnacht:

---

[1]) The frequency of the heart-beat in the sleeping and waking dormouse. Proceedings of the physiol. soc. 1910; Journ. of physiol. **40**. 1910.

[2]) The frequency of the heart-beat in bats and hedgehogs and the occurence of heart-block in bats. Proceedings of the physiol. soc.; Journ. of physiol. **42**, 21. 1911.

Digitized by Google Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:14 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

eine Ventrikelfrequenz von 76—77
und eine Überleitungszeit von 0,22 Sek.;
1 Stunde später eine Ventrikelfrequenz von 145
und eine Überleitungszeit von 0,13 Sek.;
$1^1/_2$ Stunde später eine Ventrikelfrequenz von 182
und eine Überleitungszeit von 0,095 Sek.

In der Kurve scheinen auch blockierte Vorhofsaktionen, und zwar in Form des Halbrhythmus vorhanden zu sein.

Bei Nannugo pipistrellus mit einer Ventrikelfrequenz von 800 und darüber in warmem und wachem Zustand sank nach künstlicher Abkühlung die Ventrikelfrequenz bis auf 30 ab, wobei das Tier noch ganz lebhaft war. Eine Vorhofsaktion war nicht nachweisbar.

Als die Ventrikelfrequenz sich wieder auf 150—175 erhob, konnte man Vorhofsaktionen in der Frequenz von 210—270 erkennen.

Buchanans Versuche am Igel gestalteten sich schwierig, da die Ableitung von der Hautoberfläche nicht gut vonstatten ging. Sie fand bei einem wachen Igel eine Pulsfrequenz von 280—320, bei einem schlafenden, der sich dabei ganz kalt anfühlte, aber deutlich atmete, 48—70 Pulse.

Die Untersuchungen Miß Buchanans haben also für die Schlafmaus zweifellos Dissoziation und für die Fledermäuse Dissoziation sowie Halbrhythmus, vielleicht auch sinoaurikulären Block ergeben. Beim Igel fand sie einen Pulsfrequenzabfall bis unter den vierten Teil der Frequenz im wachen Zustande.

Meine elektrokardiographischen Untersuchungen des Herzmechanismus während des Winterschlafes nahm ich an zwei Alpenmurmeltieren vor, die ich der Liebenswürdigkeit des Herrn Seiller in Zermatt verdanke.

Am 26. IX. 1913 trafen die Tiere in Wien ein, ein 3630 g schweres Männchen und ein 3650 g schweres Weibchen.

Die Rectaltemperatur betrug bei beiden Tieren in der nächsten Zeit 36—36,2°.

Die Herzaktion wurde mittels des großen Edelmannschen Saitengalvanometers registriert, und zwar wurde von der linken Backentasche und vom Anus abgeleitet. 1 M. V. = 2 cm.

Gleichzeitig wurde die Atmung mittels der Heringschen Atemflasche und des Rihlschen Tambours verzeichnet. Die Zeitschreibung gibt $^1/_5$ und $^1/_{50}$ Sek. an.

Die Pulsfrequenz betrug beim Männchen 166, beim Weibchen 206, die Überleitungszeit bei beiden 0,06—0,07 Sek. (Fig. 1.)

Während des strengen Winters waren die Tiere in einer geräumigen, mit Erde angefüllten Kiste auf dem Dach der Kinderklinik verwahrt. Das Weibchen schlief fast die ganze Zeit, war nur schwer zu erwecken

Generated on 2019-10-04 22:14 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

und nahm bis 1. Februar fast 1 kg an Gewicht ab. Das Männchen schlief viel weniger, war immer sofort wach und zeigte eine noch etwas größere Gewichtsabnahme.

Je nach der Tiefe des Schlafes betrug die Rectaltemperatur 23—11°. Wenn das Tier nicht fest schlief, dann war die elektrokardiographische Untersuchung viel schwieriger durchzuführen als im wachen Zustand; denn es trat mit zunehmendem Erwachen ein sehr lebhaftes Zittern ein, welches zum mindesten das Erkennen der Vorhofszacken unmöglich machte.

Am 1. II. bei einer Temperatur von 6° unter Null hatte das Männchen eine Rectaltemperatur von 23°, eine Pulsfrequenz von 120, eine Überleitungszeit von 0,16 Sek., das Weibchen eine Rectaltemperatur

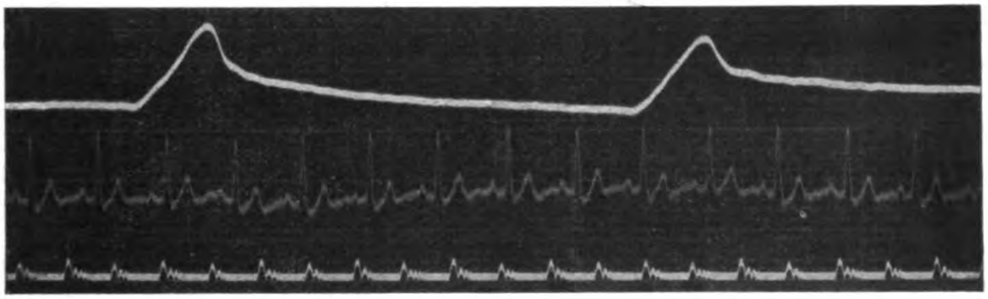


Fig. 1. Elektrokardiogramm des weiblichen Murmeltieres am 27. IX. 1913 im wachen Zustand. Frequenz: 206. Überleitungszeit: 0,07″. Oben: Atmung.

von 13°, eine Pulsfrequenz von 60 und eine Überleitungszeit von 0,28 Sek. Dabei war die Atmung des Weibchens sehr seicht und stark verlangsamt.

Man sieht hier eine deutliche Beziehung zwischen Schlaftiefe, Temperatur, Pulsfrequenz und Überleitungszeit.

Ein Versuch, die Zitterreaktion beim Männchen durch Äthernarkose auszuschalten, ermöglichte zwar die Aufnahme schöner Kurven, gab aber hinsichtlich Atmung und Pulsfrequenz durchaus nicht Verhältnisse des Winterschlafes wieder, indem die Kurve eine Ventrikelfrequenz von etwa 300, eine Überleitungszeit von 0,08 Sek. und eine ausgiebige Atmung erkennen ließ.

Als späterhin im Februar der scharfe Frost nachließ, war der Schlaf der Tiere tiefer und ließ die Erscheinungen schöner zutage treten, eine übrigens bereits längst bekannte Erscheinung.

Am 18. II. hatten beide Tiere eine Rectaltemperatur von 11°, die Atmung schien minutenlang vollkommen stillzustehen und wurde nur gelegentlich durch eine tiefe schnarchende Inspiration markiert.

Das Männchen hatte eine Pulsfrequenz von 38, das Weibchen von

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:14 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

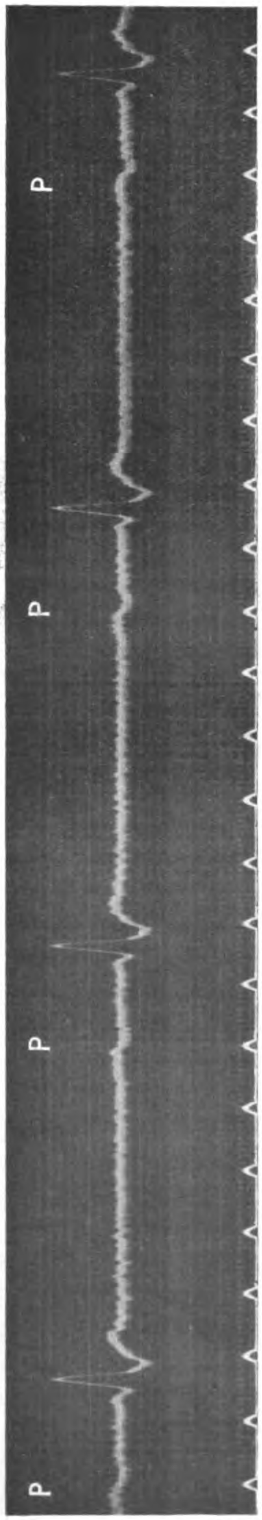


Fig. 2. Weibliches Murmeltier. Tiefer Winterschlaf. Geringe Zitterreaktion. Frequenz: 43. Überleitungszeit: Durchschnittlich 0,37''.

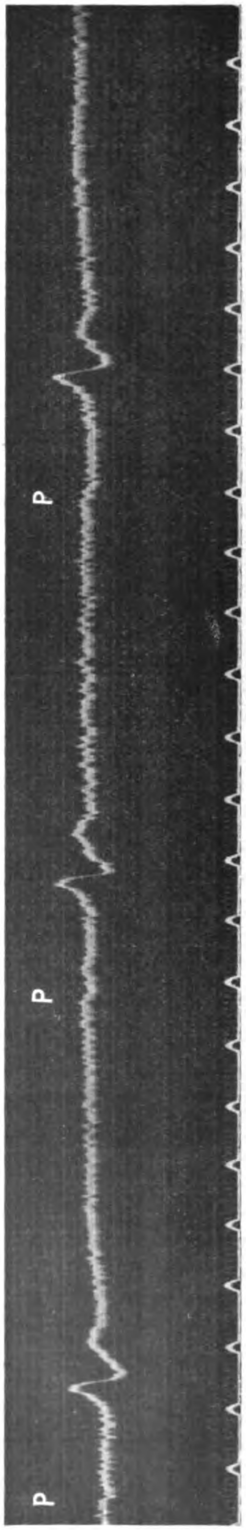


Fig. 3. Männliches Murmeltier. Tiefer Winterschlaf. Deutliche Zitterreaktion. Frequenz: 38. Überleitungszeit: Beiläufig 0,38''.

Generated on 2019-10-04 22:14 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

43; es war also auch im tiefen Winterschlaf das zur rascheren Pulsfrequenz neigende Weibchen dem Männchen um einige Pulsschläge voran. Das Männchen hatte auch eine sehr ausgesprochene Veränderung der Form des Elektrokardiogramms; die Zacken waren sehr breit und niedrig, die Nachschwankung, die im wachen Zustand fast die Hälfte der R-Zacke betragen hatte, eben angedeutet und eine S-Zacke, etwa halb so tief als die R-Zacke hoch ist, war aufgetreten. Eine Vorhofschwankung ist kaum nachweisbar, sie ist sehr niedrig und flach und von der durch die Zitterreaktion bewirkten Saitenunruhe fast verdeckt.

Bei dem Weibchen ist die Formveränderung des Elektrokardiogramms weniger deutlich, aber gleichfalls vorhanden. Die Vorhofreaktion ist gut sichtbar, langgezogen, flach und zweiphasisch, mit dem positiven Anteil voran, die Überleitungszeit beträgt 0,36—0,37 Sek., die Sinusschlagfolge ist zweifellos erhalten. (Fig. 2/3.)

Aus den voranstehenden Untersuchungen ergibt sich, daß die Alpenmurmeltiere im Winterschlaf einen Pulsfrequenzabfall unter den vierten Teil der Pulsfrequenz im wachen Zustande haben können, ohne daß es dabei zu Reizleitungsstörungen zu kommen braucht; das Reizleitungsvermögen verändert sich aber konform mit der Verminderung der Reizproduktion, so daß einer beiläufig fünfmal so langen Pulsperiode auch eine etwa fünfmal längere Überleitungszeit entspricht. Individuelle Unterschiede scheinen selbst in diesem Zustand ceteris paribus noch zum Ausdruck zu kommen.

Generated on 2019-10-04 22:14 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen über die Beziehungen des wirksamen Prinzips von Apocynum zum Herzmechanismus.

Von

Dr. **Adolf F. Hecht.**

(Aus der Herzuntersuchungsstation der k. k. Universitätskinderklinik [Vorstand: Prof. Freih. v. Pirquet] und dem k. k. Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie in Wien [Vorstand: Hofrat Prof. Paltauf].)

Mit 14 Textfiguren.

(*Eingegangen am 22. Mai 1914.*)

Seit alten Zeiten ist Apocynum cannabinum bei den Indianern als harntreibendes Mittel geschätzt, und es stammt daher auch aus Amerika die erste wissenschaftliche Mitteilung über die Verwendung dieser Droge (Griscom 1833). Das Fluidextrakt ist in Amerika und in Rußland als Diureticum und Kardiacum längst eingebürgert, während es in Deutschland erst in den letzten Jahren empfohlen wird (Kraemer. Riebold, Fehsenfeld, Münchner medizinische Wochenschrift 1909, 1910, 1911). Allerdings hat schon Husemann[1]) ausdrücklich betont, daß das wirksame Prinzip dieser Pflanze dem Digitalin vergleichbar sei, und mit Schmiedeberg und te Water[2]) begann die chemische Untersuchung des Apocynums, die von deutschen und englischen Forschern fortgesetzt wurde.

Finnemore stellte daraus das Cynotoxin, Moore das Apocynamarin dar, und Dale u. Laidlaw[3]) studierten die physiologische Wirkung dieser beiden Bitterstoffe, von denen der eine aus Apocynum cannabinum, der andere aus Apocynum androsoemifolium gewonnen wird. Beiden Substanzen kommt eine der Digitalis sehr ähnliche Wirkung zu, ihre vasokonstriktorische Wirkung ist größer als die des Strophanthins, ihre Herzwirkung kleiner als dieselbe und ihre diuretische Wirkung beiläufig ebenso groß.

Besonders wichtig erscheint die Angabe, daß diese Substanzen im Organismus rasch zerstört und von demselben leicht ausgeschieden werden; es ist daher die bei der Anwendung von Digitalispräparaten bisweilen recht unangenehme Kumulativwirkung weniger zu befürchten.

[1]) Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **5**, 245. 1876.
[2]) Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **16**, 161. 1883.
[3]) Heart **1**, 138.

Generated on 2019-10-04 22:14 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Dale u. Laidlaw (S. 158) fanden, daß das Apocynamarin am Hundeherzen sowohl die Systole als auch die Diastole verstärkt, daß es aber dann weiterhin zu kammerautomatischen Schlägen kommt, die neben überleiteten Schlägen auftreten.

Klinisch fand Davenport Windle[1]) einen interessanten Unterschied in der Wirkung des Apocynum gegenüber Digitalis, Strophanthus und Scilla. Während die drei anderen genannten Mittel in dem Endstadium einer Mitralinsuffizienz nicht recht anwendbar waren, weil sich dabei höhere Grade von Überleitungsstörungen (Block 2 : 1, 3 : 1) einstellten, wurde der Fluidextrakt von Apocynum durch 9 Tage gut vertragen, die Pulsfrequenz war dabei bis auf 75 gesunken, ohne daß sich ein Block eingestellt hätte. Erbrechen und Diarrhöe zwangen aber auch von diesem Mittel Abstand zu nehmen.

Es ist nun Impens in Elberfeld[2]) gelungen das wirksame Prinzip des Apocynum cannabium und androsoemifolium in einem gut krystallisierenden, stark bitter schmeckenden Körper nicht glykosidischer Natur zu finden, den er „Cymarin" nannte. An Kalt- und Warmblütern ist die Wirkung eine dem Digitoxin ähnliche.

Von diesem Mittel rühmen Schubert[3]) und Allard[4]), daß es selbst in jenen Fällen, in denen Digitalis wirkungslos bleibt, den Puls verlangsamt und kräftigt, Cyanose und Dyspnöe zum Schwinden bringt, und daß Blutdruck und Diurese ansteigen.

Allard hat auch die Beobachtung gemacht, daß nach der Cymarinbehandlung Fälle bisweilen wieder auf Digitalis reagieren, welche vorher dagegen refraktär gewesen waren, wie man dies auch nach Strophanthininjektionen beobachten kann. Dabei machte er darauf aufmerksam, daß die Kumulativwirkung zwar nicht vollkommen fehlt, aber jedenfalls sehr gering ist.

Über einen besonders günstigen Erfolg berichtet R. Kolb[5]) in einem Fall von Myocarditis chronica mit Dekompensationserscheinungen auf Grund einer chronischen interstitiellen Nephritis. Ein Milligramm Cymarin wirkte da im schwersten Kollaps geradezu lebensrettend, nachdem Digitalis, Coffein, Campher usw. versagt hatten.

Bonsmann[6]) sah von Cymarin, kombiniert mit Coffein und Diuretin oder allein gegeben, einen sehr schönen Erfolg in 4 Fällen von Mitralinsuffizienz; von 7 Aortenfehlern reagierten 2 gut, von 16 chronischen Myokarditiden 3 gut, 3 mäßig, die anderen fraglich oder gar

[1]) Heart **3**, 1.
[2]) Archiv f. d. ges. Physiol. **153**, 239. 1913.
[3]) Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 12, S. 540.
[4]) Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 17, S. 782.
[5]) Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 40, S. 1937.
[6]) Deutsche med. Wochenschr. 1914, Nr. 1, S. 18.

Generated on 2019-10-04 22:14 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

nicht. Bei einem Nephritiker wurde einmal ein kardiales Lungenödem prompt beseitigt.

Die guten Erfolge beziehen sich auf die intravenöse Injektion, während der Effekt der internen Darreichung in Tabletten weniger gut war.

Nach Allard[1]) empfiehlt es sich beim Erwachsenen mit einem $^1/_2$ mg zu beginnen, dann tags darauf und jeden zweiten Tag ein volles Milligramm bis zur Gesamtdosis von $6^1/_2$ mg zu injizieren.

Über günstige Erfolge mit Cymarin berichteten erst kürzlich wieder F. I. B. Leronge[2]), Wiesel[3]) und Schmidt-Ottmann[4]).

In letzter Zeit verglich Holste[5]) verschiedene Herzmittel miteinander, indem er die Zeit als Maßstab verwendete, welche zur Erzielung des Ventrikelstillstandes am Froschherzen nötig ist.

Er fand, daß

0,02 mg Cymarin in 17,9′
0,05 mg Cymarin in 11,5′

Herzstillstand erzeugen.

Auch Selenskij[6]) studierte die Wirkung des Cymarins im Tierexperiment und gelangte zur Ansicht, daß die Wirkung der der Digitalis nahestehe.

Die Autoren, welche sich mit der Wirkung von Apocynum-Präparaten und speziell von Cymarin beschäftigen, sind alle darin einig, daß diese Präparate weniger giftig wirken als die Digitalis-Präparate, teils infolge des Wegfalls der kumulativen Wirkung, teils auch zufolge der von Allard betonten größeren „physiologischen Breite“; d. h. die toxische Dosis liegt hier nicht so nahe neben der kurativen, wie bei der Digitalis.

Diese Angaben ermutigten mich, in einigen wenigen Fällen größeren Kindern hohe Dosen von Apocynum zu geben, um mit Hilfe der Elektrokardiographie etwaige Veränderungen des Herzmechanismus festzustellen und dabei auch andere Wirkungen des Mittels nachzuweisen.

1. Eduard Ska., 11 Jahre alt, leidet an Schmerzanfällen, auf die Hämaturie folgt. Singendes systolisches Geräusch an der Herzspitze und über der Basis. Geringe Akzentuation des zweiten Pulmonaltones.

Am 5. III. 1913 erhielt er 20 Tropfen Extr. Apocyni cannabini fluidum (Parke Davis). Weder die Harnmenge noch die Pulsfrequenz erfuhren irgendeine Beeinflussung, ebensowenig der bereits bestehenden mäßige Grad von Vagusarhythmie und die Form des Elektrokardiogramms. Vielleicht zeigte 5 Stunden nach der Verabreichung die Überleitungszeit eine minimale Zunahme (von 0,13 auf 0,14″).

---

1) Deutsche med. Wochenschr. 1913, Nr. 17, S. 782.

2) Thèse de Lille 1913. Ref. im Zentralblatt f. Herz- und Gefäßkrankheiten. 1914, Nr. 9, S. 217.

3) Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 14, S. 771.

4) Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 17, S. 931.

5) Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Therap. **15**, H. 3, 385. 1914.

6) (Russisch) Ref. in Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. **10**, 276.

Generated on 2019-10-04 22:14 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Vom 11. III. an erhielt das Kind Extr. Digitalis (Parke Davis) in steigenden Dosen bis zum 17. III., dabei sank die Pulsfrequenz von etwa 100 auf beiläufig 80 ab, zeitweise unter Steigerung der respiratorischen Arhythmie, und die Überleitungszeit schwankte zwischen 0,15 und 0,16″, war also wenig, aber deutlich verlängert.

Dabei sank der Blutdruck, der 174 cm Wasser (maximal, nach Recklinghausen) betragen hatte, auf 152 und endlich auf 145 cm ab. Der Ventrikelquotient wurde entgegen den Literaturangaben etwas niedriger, auch die Diurese wurde nach einer anfänglichen Steigerung wieder geringer.

Dieser Versuch ergibt die Unschädlichkeit einer einmaligen Gabe von 20 Tropfen des Extrakt. Apocyni fluid. (Parke Davis) bei einem 11 jährigen Kinde. Ein Vergleich mit der Digitalis-Medikation, die zu leichten Vergiftungserscheinungen führte, ist nicht möglich, da ja die Digitalis durch längere Zeit und in höherer Dosis verabfolgt wurde.

2. Rudolf Pe., 7 Jahre alt, nach Pleuritis sinistra serosa und Bronchitis. Herztöne sehr leise, sonst nichts am Herzen auffallend. Während seiner Erkrankung hatte er bis 20 Tropfen Digalen im Tag gut vertragen. Seit 14 Tagen ist die Dämpfung verschwunden; seit einer Woche hatte er kein Herzmittel mehr erhalten.

Am 1. III. 1913 15 Tropfen Extr. Apocyni cannabini fluid; keine Übelkeit.

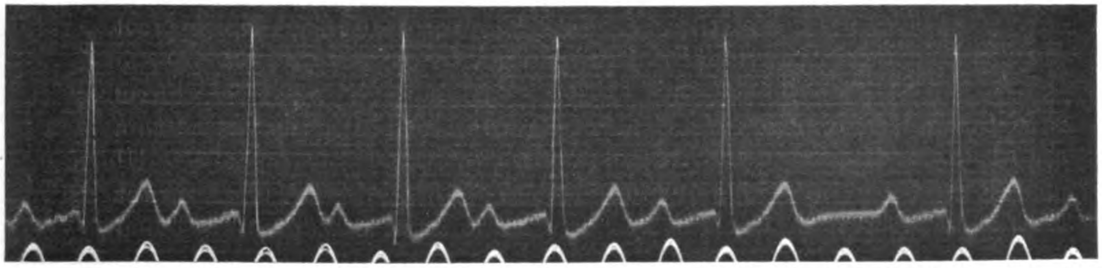


Fig. 1 a. (Kurve 1699). II. Ableitung. Rudolf Pe. 1¼ Stunden nach 15 Tropfen Extr. Apocyni cannabini fluid. P.-R. = 0,24″. Die Herzpause ist in den ersten drei Pulsperioden = 0, in den folgenden längeren Pulsperioden wieder vorhanden.

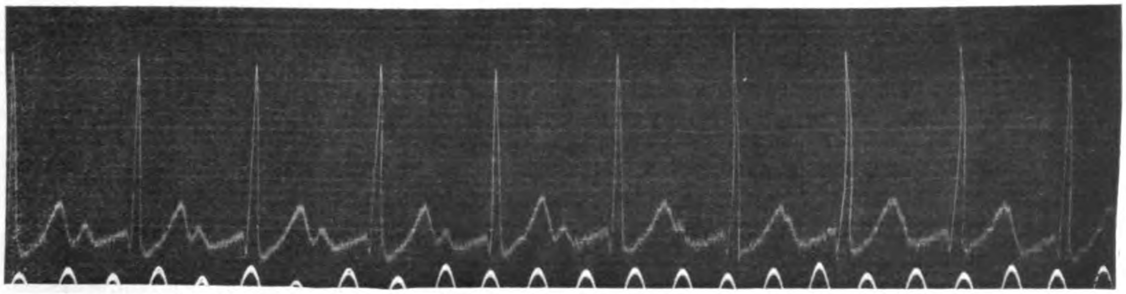


Fig. 1 b (an Fig. 1 a anschließend). Zunehmende Frequenz, erst teilweise, dann vollkommene Superposition bei einer Minutenfrequenz von 136.

Das Elektrokardiogramm ergibt vor dem Versuch eine geringe respiratorische Arhythmie bei einer Pulsfrequenz von etwas über 100. Die Überleitungszeit beträgt 0,18″. Der Blutdruck (v. Recklinghausen) maximal: 150 cm, minimal: 135 cm Wasser.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:14 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

$1^1/_4$ Stunden nach der Verabreichung des Mittels sank die Pulsfrequenz zwischen 110 und 120; es treten nun reihenweise viel raschere Schläge auf, dabei ist die Überleitungszeit auf 0,24—0,25″ angewachsen, so daß die diastolische Herzpause meist vollkommen fehlt. In einer Reihe sehr kurzer Pulsperioden z. B. von 0,45″ kommt es zur Superposition, so zwar, daß die Nachschwankung die nächstfolgende Vorhofschwankung vollkommen in sich aufgenommen hat und dies nur durch eine Erhöhung verrät (siehe Fig. 1a und b).

Der Blutdruck ist dabei vollkommen unverändert geblieben.

$2^1/_4$ Stunden nach Darreichung des Mittels ist der Blutdruck, und zwar der systolische und diastolische gleichmäßig, abgesunken, nämlich der systolische auf 140 cm und der diastolische auf 125 cm Wasser. Die Überleitungszeit beträgt wieder nur mehr 0,18″, gleichzeitig ist die Minutenfrequenz um wenige Schläge gesunken, so daß es nicht mehr zu Superposition kommt und wieder zeitweilig eine kleine Herzpause auftritt.

$3^1/_2$ Stunden nachher ist durch weitere Abnahme der Pulsfrequenz bei unveränderter Überleitungszeit die diastolische Herzpause größer geworden.

5 Stunden nachher ist die Überleitungszeit wieder etwas gewachsen auf 0,22″, so daß bei kürzeren Pulsperioden z. B. von 0,48″ eine Andeutung von Superposition auftritt. Die Pulsfrequenz beträgt hierbei etwas unter 100.

Nach 20 Stunden, also am nächsten Morgen, ist noch eine deutliche respiratorische Arhythmie vorhanden, indem Pulsperioden von 0,48″ und solche von 0,88″ vorkommen. Die Überleitungszeit beträgt wieder 0,18″, also nicht mehr als vor Beginn des Versuches. Es ist daher auch in den kürzesten Pulsperioden die Superposition nur eben angedeutet.

Der Patient ist vollkommen wohl und wird entlassen.

Dieser Versuch beweist, daß bereits ein 7jähriges Kind 15 Tropfen des Extr. Apocyni cannabini fluid. (Parke Davis) anstandslos verträgt. Dabei kommt es aber zu einem Anwachsen der Überleitungszeit, die schon vor dem Versuch etwas hoch (0,18″) war, bis zu 0,24″. Die Pulsfrequenz erfährt andererseits eine kleine Beschleunigung, wenigstens reihenweise, so daß es ab und zu zur Vorhofpfropfung kommt. Der Blutdruck ist dabei etwas abgesunken, ohne daß die Pulsamplitude eine Änderung erfahren hatte (v. Recklinghausen).

3. Johanna Hi., 7 Jahre alt, Caries der Wirbelsäule und schweres Herzleiden auf rheumatischer Grundlage. Der Sektionsbefund ergibt Insuffizienz der Mitral- und Aortenklappen nach abgelaufener Endokarditis mit frischeren verrucösen Auflagerungen, concretio cordis cum pericardio totalis, exzentrische Hypertrophie des gesamten Herzens, allgemeine Stauung und allgemeinen Hydrops.

In einem sehr vorgerückten Stadium, etwa 4 Wochen vor dem Tode, erhielt die Patientin eine Gabe von 25 Tropfen Extr. Apocyni cannabini fluid. (Parke Davis).

Der Blutdruck (v. Recklinghausen) betrug vorher maximal 148 cm Wasser, die Pulsfrequenz um 100, die Überleitungszeit 0,15″. 2 Stunden nach Verabreichung des ohne jede Störung vertragenen Medikamentes war der Blutdruck auf 155 cm Wasser (maximal) angestiegen, die Frequenz und die Form des Elektrokardiogramms hatten keinerlei Veränderung erfahren, die Überleitungszeit war minimal angestiegen.

Aus einer geringen Erhöhung des Blutdrucks hatten 25 Tropfen des Fluidextraktes bei dem 7jährigen schwerkranken Kind keine Veränderung, insbesondere auch keine Störung im Herzmechanismus hervorgebracht. Die Diurese blieb unbeeinflußt.

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-10-04 22:14 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

4. Leopold Hei., 12 Jahre alt, Scharlach mit 6 Jahren, Gelenkrheumatismus und Pleuritis mit 8 Jahren. Im Anschlusse daran entwickelte sich ein Herzfehler mit Schmerzen in der Herzgegend und zunehmender Kurzatmigkeit. In den letzten 2 Jahren auch Anschwellung der Beine.

Seither wiederholt Aufenthalt in der Klinik; vom August 1912 an bis zu seinem am 3. III. 1914 erfolgten Tode war er dauernd in klinischer Beobachtung. Er bot in dieser Zeit wiederholt das Bild der Dekompensation, und zwar gelang es in der ersten Zeit noch leicht, später immer schwerer und in den letzten Wochen gar nicht mehr, ihn zu kompensieren.

Der Sektionsbefund ergab eine Mitralstenose und Tricuspidalinsuffizienz nach abgelaufener Endokarditis, eine exzentrische Hypertrophie des ganzen Herzens und

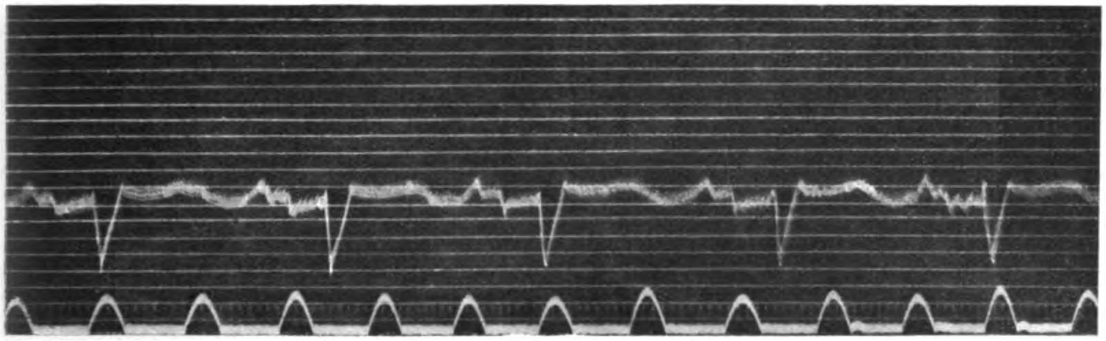


Fig. 2a.

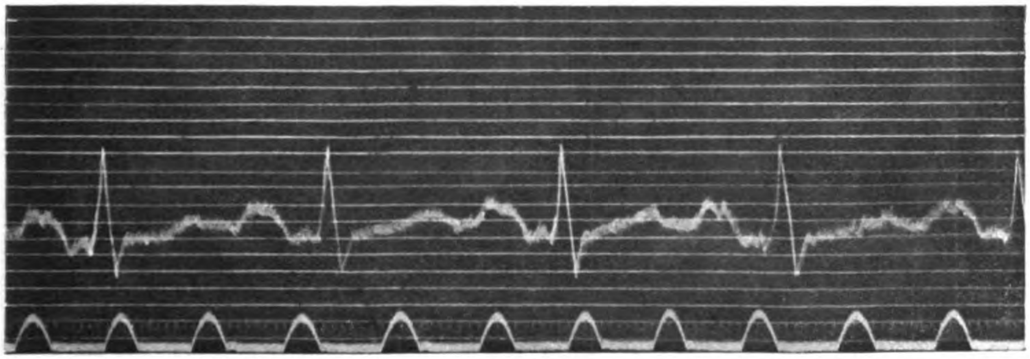


Fig. 2b.

ausgebreitete myokarditische Schwielen im Muskel des rechten Herzventrikels sowie hochgradige Dilatation desselben. Stauung in allen Organen, Ascites, Hydrothorax, Hydroperikard und Anasarka. Tonsillarabsceß rechts. Der Herzmechanismus des Kindes wurde unter verschiedenen Bedingungen und unter dem Einfluß der Medikation fortlaufend elektrokardiographisch untersucht, im letzten Halbjahr an 50 mal.

Noch im September 1913 war der günstige Einfluß des Digalen unverkennbar, die Urinmenge stieg an, das Körpergewicht fiel, und im Elektrokardiogramm zeigte sich, daß die Pulsperiode stärker verlangsamt wurde als die Überleitungszeit, so daß die für die Erhaltung der Herzkraft so wohltätige diastolische Herzpause auftrat. (Fig. 2a, b, c.)

Die Kompensation gelang durch Digalen und Diuretin so lange leicht, als es

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:14 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

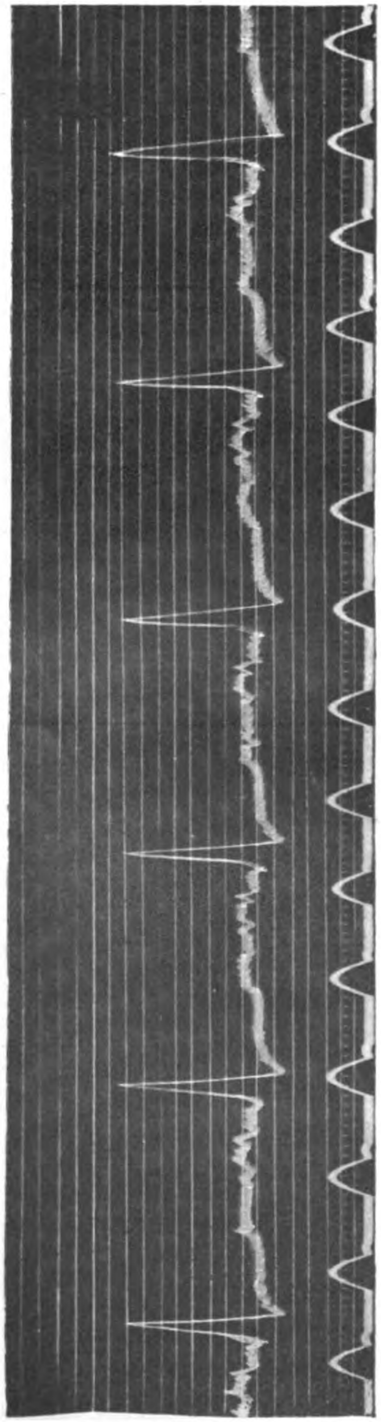


Fig. 2 a, b, c. (Kurve 769 bis 771[1].) I. bis III. Ableitung. 5. September 1912, leichte Dekompensation. 1 M.-V. = 2 cm. Die tiefe S-Zacke in der I. und die hohe R-Zacke in der III. Ableitung sprechen für eine Hypertrophie des rechten Ventrikels, die hohe verbreiterte und gespaltene P-Zacke in der I. und II. Ableitung für Vorhofshypertrophie. Die Überleitungszeit (P.-R.) beträgt 0,18 bis 0,19″, so daß es in der II. Ableitung zum Verstreichen der diastolischen Pause kommt.

dabei zu keinen Störungen der Herzschlagfolge kam. Das erstemal traten am 6. Mai 1913 Extrasystolen auf, und zwar ventrikuläre in Form der Bigeminie, so daß die Extrasystolen als frustrane Kontraktionen keinen Pulsschlag erzeugten, und die Pulsfrequenz die Hälfte von der elektrokardiographisch und auscultatorisch feststellbaren Herzkammerfrequenz betrug. Zunächst gelang es durch Kombination von täglich dreimal 10 Tropfen Digalen mit dreimal 3 Tropfen einer 1 proz. Lösung von Physostigmin. salicyl. per os die Extrasystolen wegzubringen und die Kompensation zu ermöglichen.

Extrasystolen stellten sich im weiteren Verlauf immer leichter, d. h. nach immer geringeren Dosen von Herzmitteln ein; es kam sogar zweimal im Laufe der Behandlung zu vorübergehendem Vorhofflimmern. Vom November 1913 an war jeder Versuch der Kompensation, sei es durch Digifolin, Digalen, Diuretin oder Cymarin durch das Auftreten von Extrasystolie unmöglich geworden. Die Zugabe von Physostigmin vermochte nicht mehr, diese Störungen auszuschalten.

Hingegen gelang es noch einmal für kurze Zeit, etwa vom 10. XII. 1913 bis zum 3. I. 1914, die Digitalis-Diuretin-Behandlung erfolgreich zu gestalten, indem das Kind täglich zweimal 0,5 mg Atropin. sulfur. intern erhielt. Die Wirksamkeit des Atropins in bezug auf die Beseitigung von Extrasystolen ließ sich durch fortlaufende elektrokardiographische Untersuchung nach einer Injektion zweifellos dartun. So war es noch einmal möglich, das stetig ansteigende Körpergewicht von 24 auf 22 kg herunterzubringen;

[1]) Fig. 20—22 Tafel X in Hecht, „Der Mechanismus der Herzaktion im Kindesalter, seine Physiologie und Pathologie“, Ergebnisse der inneren Medizin u. Kinderheilk. **11.**

Digitized by Google Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:14 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

dann versagte aber auch die Atropinwirkung vollkommen, und das Körpergewicht stieg unaufhaltsam bis zum Tode an.

Extr. Apocyni cannabini fluid. wurde das erstemal vom 18. I. 1913 an versucht, und zwar am 18. I. 1913 4 Tropfen, am 19. 15 Tropfen, ebenso die folgenden Tage; dabei blieb die Pulsfrequenz unverändert um 100, die Überleitungszeit hatte am 18. I. 1913 0,18" betragen, und war am 22. I. auf 0,20" angestiegen. Der Blutdruck (v. Recklinghausen) betrug am 18. I. maximal 135, minimal 120, am 22. I. maximal 145, minimal 120, es war also eine deutliche Vergrößerung der Pulsamplitude nachweisbar. Die Diurese stieg aber nicht an, offenbar infolge einer vom 22. I. an einsetzenden Temperatursteigerung. Am 25. I., nach achttägiger Apocynumbehandlung, betrug der Blutdruck maximal 150 und minimal 135 cm Wasser; nach Aussetzen der Apocynumbehandlung am 29. I. war der Blutdruck wieder auf 145 cm maximal und 130 cm minimal gesunken.

Es stellte sich also während dieses Apocynumversuches eine Steigerung des Maximal- und Minimalblutdruckes und anfänglich auch eine Vergrößerung der Pulsamplitude ein, ohne daß aber die Diurese eine Vermehrung gezeigt hätte; hingegen war das Körpergewicht erheblich abgesunken, denn es betrug am Tage des Beginnes der Apocynumbehandlung 20,2 und 8 Tage später 18,95 kg. Der Herzmechanismus wies keine Veränderung auf, die Pulsfrequenz blieb unverändert, die ohnehin pathologisch verlängerte Überleitungszeit erfuhr einen geringfügigen Zuwachs.

Ein zweiter Versuch mit Extr. Apocyni cannabini fluid. wurde am 7. II, 1913 begonnen. Es wurden dreimal täglich 5 Tropfen und ansteigend auf dreimal täglich 8 Tropfen, bis zum 24. II. gereicht. Kein Anstieg der Diurese, geringe Abnahme des Körpergewichtes; einmal zu Beginn der Behandlung ein sehr langsamer (unter 60) und arhythmischer Puls, der leider nicht elektrokardiographisch analysiert wurde. Der Blutdruck, der am 15. II. 1913 maximal 120 und minimal 100 cm betragen hatte, erhob sich am 19. II. auf 135 maximal und 120 minimal und am 25. II. auf 148 maximal und 130 minimal.

Während der Behandlung, am 18. II., war die Frequenz auf 84 gesunken und die Überleitungszeit auf 0,24" angestiegen. Am 19. II. betrug die Frequenz nur 73 und die Überleitungszeit 0,33".

Am 25. II. 1913 betrug die Pulsfrequenz gleichfalls 73 und die Überleitungszeit 0,33", da erhielt das Kind in einer Dosis 25 Tropfen des Extr. Apocyni cannabini fluid. (Parke Davis). $^3/_4$ Stunden später trat etwas Erbrechen auf, und auch am nächsten Morgen stellte sich nochmals Übelkeit und Erbrechen ein. Die Harntagesmenge war nach dieser Gabe besonders vermindert, der Blutdruck jedoch ziemlich unbeeinflußt, nur nach dem Erbrechen begreiflicherweise etwas niedriger.

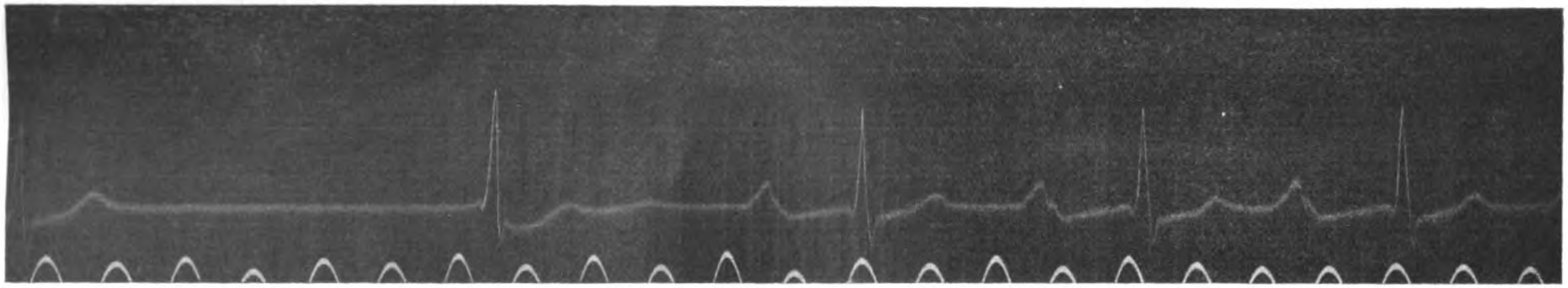
Die fortlaufende elektrokardiographische Untersuchung ergab nun 2 Stunden nach dieser Dosis eine etwas höhere Pulsfrequenz und eine Überleitungszeit von 0,35", also eine geringfügige Zunahme derselben.

4 Stunden später trat eine eigenartige Veränderung des Herzmechanismus, die wir in Fig. 3 a, b, c sehen, auf. Es stellte sich nämlich auf der Höhe der Wirkung eine Störung der Sinusschlagfolge ein; auf Perioden bis zur Länge von $1^1/_2$" und darüber folgten nodale Herzkontraktionen, welche in verschiedener Höhe im Tawaraknoten entstehen, so daß die Vorhofzacke einmal knapp vor, ein anderes Mal während oder auch nach der R-Zacke erscheint. *Wir haben es also mit einer vorübergehenden Hemmung des Sinusknotens, wohl durch exzessive respiratorische Arhythmie, zu tun, so daß sich die Automatie des Tawaraknotens gelegentlich geltend machen kann.* Da es zwischendurch immer wieder zu einer Reihe von überleiteten Schlägen kommt, stellt sich die Herztätigkeit als vollkommen unregelmäßig dar.

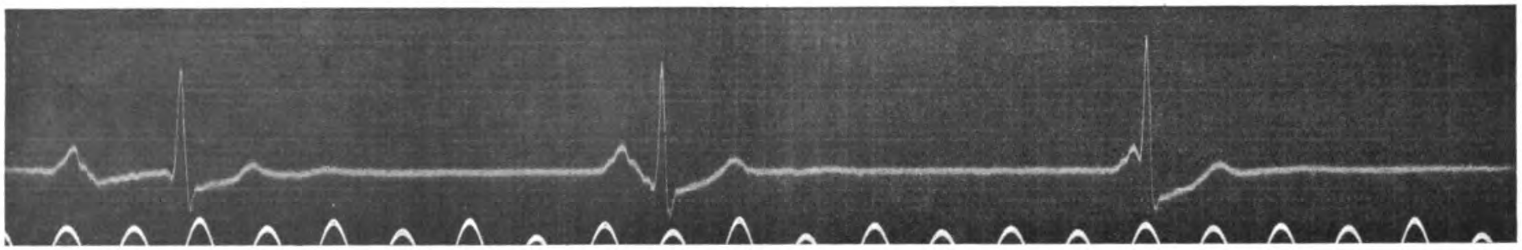
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:14 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Generated on 2019-10-04 22:14 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

a



b



c

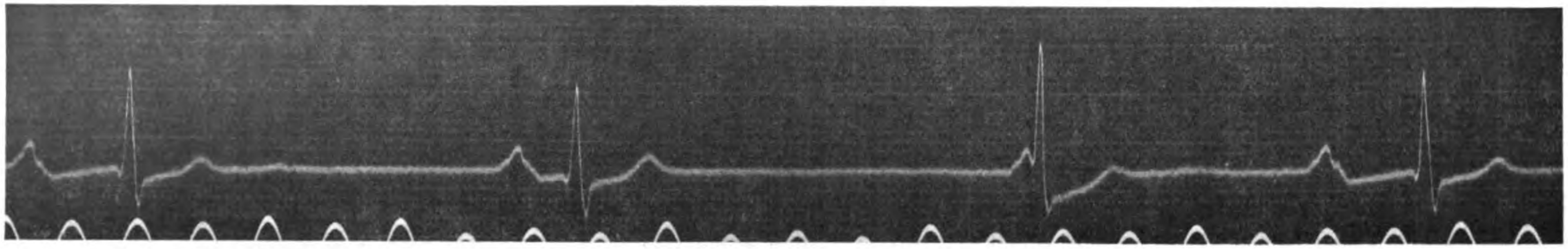


Fig. 3 a, b, c. (Kurve 1659.) **Leopold Hel. 25. Februar 1913. II. Ableitung.** 1 M.-V. = 2 cm. 4 Stunden nach 25 Tropfen Extr. Apocyni cannabini fluid. a) Nach langer Pause (1,38″) tritt eine nodale Kontraktion auf; die P-Zacke beginnt kurz vor der R-Zacke und überdauert dieselbe, dann folgt eine Gruppe von anscheinend überleiteten Schlägen, die Überleitungszeiten wachsen: 0,31″, 0,32″, 0,35″. — b) Nach einem überleiteten Schlag mit einer Überleitungszeit von 0,36″ tritt eine lange Pause (1,64″) ein, und dann folgt eine nodale Kontraktion; die Vorhofskontraktion geht der Ventrikelkontraktion so unmittelbar voran, daß eine Überleitung ausgeschlossen ist. Beim nächsten Schlag beginnt die Ventrikelkontraktion, ehe die Vorhofskontraktion abgelaufen ist. — c) Von den vier Schlägen ist der erste und vierte anscheinend überleitet, die Überleitungszeit beträgt 0,33″ und 0,32″, der zweite Schlag hatte nur eine Überleitungszeit von 0,20″, ist also als nicht überleitet zu betrachten; der dritte Schlag fällt ebenso wie der dritte Schlag in Kurve b in die noch nicht abgelaufene Vorhofskontraktion hinein.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

5 Stunden und 19 Stunden nach der Verabreichung des Mittels beträgt auf Grund der elektrokardiographischen Untersuchung die Plusfrequenz 75 und die Überleitungszeit 0,33″. Wenige Tage später hat sich die Pulsfrequenz wieder auf 90 gehoben, und die Überleitungszeit ist auf 0,20″ abgesunken.

Die einmalige Darreichung von 25 Tropfen Extr. Apocyni cannabini fluid. (Parke Davis) bewirkte also auf der Höhe der Wirkung eine Hemmung des Sinusknotens, so daß es zum Auftreten von nodalen Kontraktionen in langsamer Schlagfolge kam. Eine Verlängerung der Überleitungszeit blieb noch bis zum nächsten Tage bestehen. Fortgesetzte Behandlung mit kleineren Dosen des Extraktes führt zur Pulsverlangsamung, zur Verlängerung der Überleitungszeit und zu Blutdruckanstieg.

Weiterhin erhält das Kind durch 3 Wochen Digalen und am 29. und 30. III. 1913 je dreimal 10 Tropfen Extr. Digitalis (Parke Davis). Tags darauf Erbrechen, Übelkeit und eine sehr ausgesprochene Bradykardie von 43; die Überleitungszeit beträgt 0,25 und 2,20″; der kürzeren Überleitungszeit entspricht auch eine anders aussehende Vorhofszacke, d. h. eine heterotope Vorhofskontraktion. Das Entstehen der Vorhofsaktion von zwei verschiedenen Reizpunkten

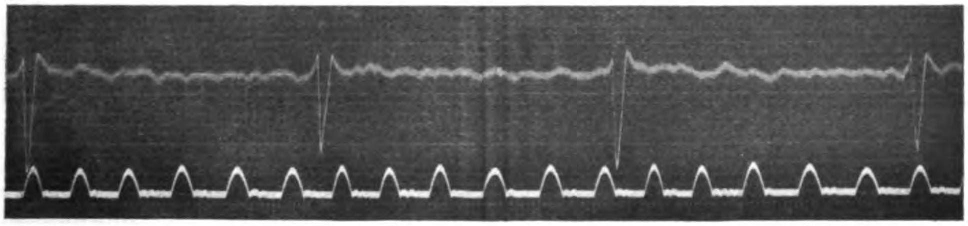


Fig. 4. (Kurve 1861.) Leopold Hei. I. Ableitung 1 M.-V. = 5 m. Keine Vorhofaktion. Kontinuierliches Flimmern. Regelmäßige Ventrikelaktion.

war das Vorstadium des wenige Tage später eintretenden Vorhofflimmerns, indem letzteres ja auf eine große Zahl von Reizpunkten im Vorhof hinweist; dabei war die Ventrikelaktion regelmäßig und hatte eine Minutenfrequenz von 55. Diese regelmäßige Ventrikelaktion bei Vorhofflimmern ist nur durch einen gleichzeitigen Herzblock zu erklären. (Fig. 4.)

4 Tage später bestand wieder normale Sinusschlagfolge.

Weiterhin reagierte das Kind auf Herzmittel meist gut, gelegentlich aber mit Extrasystolen, welche nach ihrer Gestalt immer von der Basis des linken Ventrikels auszugehen schienen. Im weiteren Verlaufe wurde die extrasystolische Bigeminie immer häufiger.

Am 19. November trat nach einer mehrere Tage fortgesetzten Digifolin-, Diuretin- und Physostigmin-Medikation wieder Vorhofflimmern, kombiniert mit ventrikulärer Bigeminie auf und wieder wenige Tage später trat regelmäßige Sinusschlagfolge ein, nachdem alle Mittel fortgelassen worden waren.

Cymarin erhielt das Kind bereits in einem Endstadium der Krankheit, zwischen dem 27. und 31. I. 1914, die ersten 2 Tage je 0,2, die folgenden 3 Tage je 0,5 mg intramuskulär injiziert, also im ganzen fast 2 mg. Während dieser Zeit nahm das Körpergewicht zu, die Diurese blieb niedrig, aber die Herzaktion wurde wenig durch Extrasystolen gestört, so daß von einer Schädigung nach dieser Richtung nicht gesprochen werden kann.

Generated on 2019-10-04 22:14 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Ein letzter Versuch mit Cymarin wurde zwischen dem 16. und 18. Februar mit interner Dosierung (zu $^1/_2$ mg) gemacht, da sich das Kind über die Injektionen zu sehr aufregte, und auch diesmal war keinerlei günstiger Effekt konstatierbar, vielleicht sogar eine gewisse Steigerung der Extrasystolie zu beobachten.

Fassen wir die Störungen des Herzmechanismus bei diesem mit schweren Kompensationsstörungen einhergehenden Vitium eines zwölfjährigen Knaben zusammen, so finden wir, daß Extr. Apocyni cannabini fluid. einmal eine geringe Verlängerung der ohnedies schon pathologisch verlängerten Überleitungszeit, das andere Mal bei energischerer Anwendung sogar eine langsame atrioventrikuläre Automatie durch Hemmung am Sinusknoten erzeugte. Weiterhin kam es unter dem Einfluß anderer Herzmittel zu Extrasystolien und sogar zweimal im Laufe der Zeit zu einem mehrere Tage anhaltenden Vorhofflimmern, das eine Mal mit regelmäßiger Kammeraktion (Block), das andere Mal mit Pulsus irregularis perpetuus und ventrikulärer Extrasystolie.

Cymarin, im Endstadium vorsichtig angewendet, war sowohl bei interner als auch bei intramuskulärer Darreichung wirkungslos und wurde anscheinend ohne Schaden vertragen, nur dürfte eine geringgradige Vermehrung der Extrasystolen die Folge gewesen sein. Die Dosis betrug sowohl bei interner als auch bei intramuskulärer Anwendung $^1/_2$ mg.

Im ganzen wurden an vier Patienten Versuche mit dem wirksamen Prinzip von Apocynum cannabinum in großer Dosis gemacht.

1. 11 Jahre, kompensierter Herzfehler: kein Einfluß.
2. 7 Jahre, nach Pleuritis: Sinustachykardie und Verlängerung der Überleitungszeit bis zur Superposition.
3. 7 Jahre, inkompensiertes Vitium: keine Beeinflussung.
4. 12 Jahre, inkompensiertes Vitium: Zunahme der Überleitungszeit und Verlangsamung des Herzschlages, auf eine stärkere Dosis sogar atrioventrikuläre Kontraktionen.

Der letzte Fall ist dadurch besonders bemerkenswert, daß es durch Digitalis-Präparate allein, oder in Kombination mit Diuretin in einem vorgerückten Stadium der Krankheit zu Vorhofflimmern kam, das nach Aussetzen des Medikamentes in einigen Tagen wieder einer koordinierten Vorhofaktion Platz machte.

Es ist dies meines Wissens der erste im Kindesalter beobachtete Fall von Vorhofflimmern, da Mitralfehler im Kindesalter nicht, wie dies beim Erwachsenen der Fall zu sein pflegt, ein durch Flimmerarhythmie charakterisiertes Endstadium haben.

Im übrigen lehrten unsere wenigen therapeutischen Versuche die relative Unschädlichkeit selbst hoher Dosen von Apocynum-Präparaten.

Ein gewisses Ansteigen der Überleitungszeit erscheint mir doch, entgegen der Angabe von Davenport - Windle[1]), der eine Wir-

[1]) Heart, Vol. III, Nr. 1.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:14 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

kung auf das Reizleitungsvermögen in Abrede stellt, sehr wahrscheinlich.

Da sich in einem Fall die Sinustachykardie mit Verlängerung der Überleitungszeit, im anderen Fall atrioventrikuläre Kontraktionen als Folge der Überdosierung herausstellten, glaubte ich die Störungen des Herzmechanismus bei hohen Dosen von Apocynum-Präparaten auch hier experimentell prüfen zu sollen und habe unter gütiger Mithilfe und Unterstützung des Herrn Professor Rothberger acht Versuche an Hunden im Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie in Wien ausgeführt.

Zwei dieser Versuche wurden in Morphiumäther-Narkose bei intakten Herznerven, und zwar der eine unter Thoraxeröffnung und künstlicher Atmung vorgenommen, indem die Aktion des rechten Herzohrs und des Conus pulmonalis mittels der Suspensionsmethode verzeichnet und gleichzeitig das Elektrokardiogramm bei Ableitung von Oesophagus und Anus aufgenommen wurde.

In dem einen Fall (Versuch Nr. III) bewirkte $^1/_2$ mg Cymarin intravenös injiziert eine Pulsverlangsamung und Verstärkung der Systolen. Nach 25′ ging diese Wirkung vorüber, die neuerliche Injektion von $^1/_2$ mg Cymarin bewirkte zuerst wieder einen Pulsfrequenzabfall, dann vorübergehend Herzblock und weiterhin atrioventrikuläre Automatie. Nach einer weiteren Dosis von $^1/_5$ mg Cymarin kam es zu atrioventrikulärer Tachykardie, weiterhin zu Wogen und Kammerflimmern.

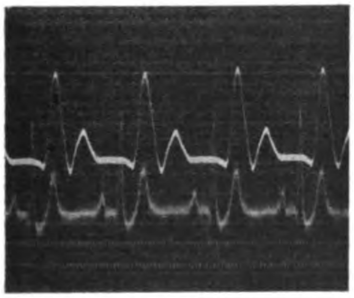


Fig. 5a. (Versuch IV, Kurve 1.) Normalkurve[1]). Pulsfrequenz: 120. Blutdruck: 108 mm Hg.

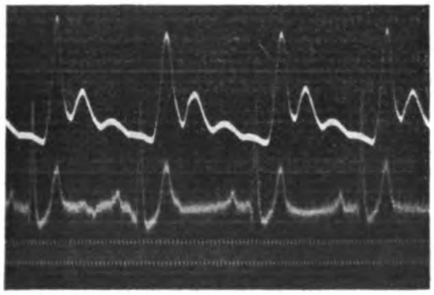


Fig. 5b. (Versuch IV, Kurve 3.) 6 Minuten nach $^1/_2$ mg Cymarin. Pulsfrequenz: 105. Blutdruck: 132 mm Hg. Vergrößerung der Pulsamplitude, zum Teil durch die Pulsverlangsamung bedingt.

Ein ganz analog durchgeführter zweiter Versuch wurde ohne Thoraxeröffnung mit Blutdruckschreibung von der Art. Carotis mittels des Frank-Petterschen Apparates durchgeführt.

$^1/_2$ mg Cymarin bewirkte Pulsfrequenzabnahme und Blutdrucksteigerung sowie Vergrößerung des Schlagvolumens. Die Pulsfrequenz

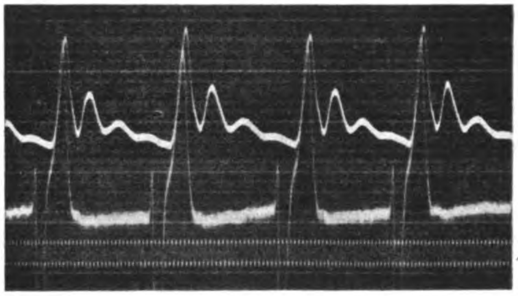
[1]) Die Manometerkurve ist durch Schleuderung etwas entstellt.

Generated on 2019-10-04 22:14 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

sank von 120 auf 105 und der Druck erhob sich von 108 auf 132 mm Hg (vgl. Fig. 5a und b).

Injektion von einem weiteren $^1/_2$ mg Cymarin führte zu linksseitiger Kammerautomatie mit zunehmender Frequenz, weiterhin zu einer von zwei Reizpunkten ausgehenden Tachykardie. (Fig. 6a u. b.)

a



b

Fig. 6a und b linksseitige Automatie, zuerst mit langsamer (100), dann mit sehr rascher Frequenz (200), im Versuch IV nach der 2. Injektion von $^1/_2$ mg Cymarin.

Experimentelle Untersuchungen mit Durchschneidung der Herznerven.

Rothberger und Winterberg[1]) haben durch Durchschneidung der beiden Herznervenpaare, der Vagi und Accelerantes, nach einiger Zeit, etwa nach $^1/_2$ Stunde, einen Tonusabfall am Herzen erzielt, der sich in einer Frequenzverminderung und Verkleinerung der Ausschläge des Ventrikels und insbesondere des Vorhofs in der Suspensionskurve kundgibt. Gleichzeitig erfährt auch das Elektrokardiogramm eine Formveränderung insofern, als die Vorhofs- und Nachschwankung sehr niedrig und letztere meist diphasisch wird, und zwar mit einem tieferen negativen Anteil voran, während die R-Zacke sehr hoch bleibt.

Die Autoren führten nun den Nachweis, daß durch Darreichung von Strophanthin diese Veränderungen wieder, meist vollkommen, rückgängig gemacht werden. Die Suspensionszacken werden wieder höher, die Nachschwankung im Elektrokardiogramm wird positiv und die Pulsfrequenz erreicht meist wieder jene Höhe, welche sie unmittelbar nach Durchschneidung der Accelerantes gehabt hatte.

Dadurch ist die positiv chrono- und inotrope Wirkung des Strophanthins bewiesen, das geeignet ist, den fehlenden Acceleranstonus wieder zu ersetzen, ohne daß man aber damit ein Plus, gleichsam eine Verstärkung des Acceleranstonus erreichen kann; hin-

[1]) Über den Einfluß von Strophanthin auf die Reizbildungsfähigkeit der automatischen Zentren des Herzens. Archiv f. d. ges. Physiol. **150**, 217. 1913

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

gegen entbehrt Strophanthin einer derartigen Wirkung beim normal innervierten, gut schlagenden Herzen.

In meinen Versuchen mit Cymarin und Extr. Apocyni cannabini fluid. (Parke Davis) wurden nun diese Präparate auf die gleiche Wirkungsweise hin untersucht.

Die Wirkung dieser Mittel ist in dieser Hinsicht in sechs Versuchen geprüft und analog der Arbeit von Rothberger und Winterberg in eine Tabelle zusammengefaßt worden.

Nr. des Versuchs	Datum des Versuchs	Minutenfrequenz des Vorhofs bei erhaltener Schlagfolge				Cymarin resp. Extr. Apocyni fluid. (Parke Davis)
		2—3′ nach Vagotomie	2—3′ nach Vagus- und Acceleranssektion	30′ oder mehr nach Vagus- und Acceleranssektion	Auf der Höhe der Wirkung	
I.	29. IV. 13	—	144	115	·125	0,5 Cymarin
II.	6. V. 13	192	216	175	210	1/4 ccm Fluidextrakt
V.	9. II. 14	174	165	140	185 erst nach d. 3. Dosis	0,5 mg Cymarin 0,2 „ „ 0,2 „ „
VI.	12. II. 14	150	168	145	160	0,3 mg Cymarin
VII.	16. II. 14	120 (ungenügende Atmung) dann 168	111	105	110 120	nach 0,5 mg Cymarin nach weiteren 0,2 mg Cymarin
VIII.	19. II. 14	198	230	120	130	nach 0,5 mg Cymarin

Aus obiger Tabelle ersehen wir, daß eine ausgiebige Ersetzung des Acceleranstonus, wie dies beim Strophanthin der Fall ist, von sechs Versuchen nur viermal, nämlich Versuch Nr. II, V, VI und VII eintritt, während im Versuch I und VIII zwar ein deutlicher Anstieg der Pulsfrequenz nachweisbar ist, derselbe aber nicht jene Höhe erreicht, die unmittelbar nach der Acceleranssektion bestanden hatte.

Es scheint also, daß die chronotrope Wirkung des Cymarins bei dieser Versuchsanordnung der des Strophanthins nachsteht oder wenigstens minder zuverlässig als diese ist.

Rothberger und Winterberg[1]) stellen fest, daß der Keith-Flacksche Knoten anfangs im geringen Grade durch Strophanthin gereizt wird, später aber je nach der Höhe der Dosis eine Schädigung seiner Reizbildungsfähigkeit erleidet. So ist es zu erklären, daß nach der nervösen Isolierung des Herzens die Schlagfrequenz zuerst ansteigt,

[1]) l. c.

später aber absinkt. Gleichzeitig tritt weiterhin auch eine Veränderung der Reaktion auf Hemmungsreize ein, indem der Effekt einer Vagusreizung den Reiz überdauert; in einem vorgeschritteneren Stadium der Vergiftung nimmt das durch Vagusreizung zum Stillstand gebrachte Herz seine Tätigkeit spontan überhaupt nicht mehr auf, es kann also durch Vagusreizung zum plötzlichen Herztod kommen; doch gelingt es zunächst noch durch Reizung des rechten Accelerans die Wiederaufnahme der Sinusschlagfolge zu erzielen.

Die Reizbildungsfähigkeit des Tawaraschen Knotens wird durch Strophanthin nur wenig gehoben, so daß der Sinusknoten bei Nachlaß seiner Reizbildungsfähigkeit gewöhnlich nicht vom Tawaraschen Knoten, sondern von den tertiären Zentren abgelöst wird.

Die tertiären in den Kammern gelegenen Zentren sprechen erst auf größere Giftdosen an, reagieren aber auf dieselben mit desto intensiveren Reizerscheinungen, nämlich mit ventrikulärer Tachykardie von hoher Frequenz.

Manchmal ist es notwendig, zur Auslösung dieses Phänomens die Reizbildung im Sinusknoten durch Faradisierung des rechten Vagus zu hemmen oder die Reizbildungsfähigkeit der tertiären Zentren durch Reizung des linken Accelerans zu heben. Manchmal ist auch die Kombination beider Reizungen notwendig, um eine Kammerautomatie zur Entwicklung zu bringen.

Durch Reizung des rechten Accelerans gelingt es aber dann meist wieder, eine Sinusschlagfolge von so hoher Frequenz auszulösen, daß die Kammerautomatie unterdrückt wird.

Besonders bemerkenswert sind die individuellen Unterschiede im Bilde der Strophanthinvergiftung. Das eine Mal treten Überleitungsstörungen oder die Hemmungseffekte des Vagus in bezug auf die Schlagfrequenz, das andere Mal Reizwirkung in bezug auf dieses oder jenes Zentrum in den Vordergrund.

Versuchsprotokoll der Versuche nach nervöser Isolierung.

$9^1/_2$ kg schwerer Pintsch, Morphium-Äthernarkose. Vagi und Accelerantes durchschnitten.

Unmittelbar nachher Pulsfrequenz 144, sinkt in einer halben Stunde bis auf 115 ab.

0,5 mg Cymarin intravenös.

Die Frequenz steigt innerhalb 2′ auf 125; die nach der Acceleransdurchschneidung negativ gewordene T-Zacke ist wieder ebenso stark positiv geworden, die Vorhofszacken in der Suspensionskurve sind höher geworden. (Fig. 7a u. b.)

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

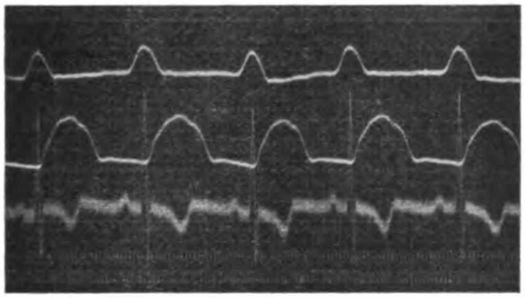


Fig. 7a. Typisches Bild des Ausfalles des Acceleranstonus. Frequenz: 115. Niedrige Vorhofsausschläge der Suspensionskurve. Negative T-Zacken.

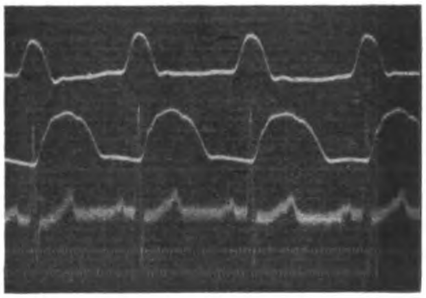


Fig. 7b. Cymarinwirkung. Vorhofs-, auch Kammeranschläge in der Suspensionskurve höher. Frequenzzunahme (120). T-Zacken positiv.

11′ nach der Injektion ist wieder das Bild des Ausfalles des Acceleranstonus da; darauf eine neuerliche Cymarininjektion von 0,25 mg mit vorübergehender Wirkung; dann treten aber atrioventrikuläre Extrasystolen, zuerst nur nach jedem zweiten bis dritten Schlag, später viel häufiger auf. (Fig. 8.)

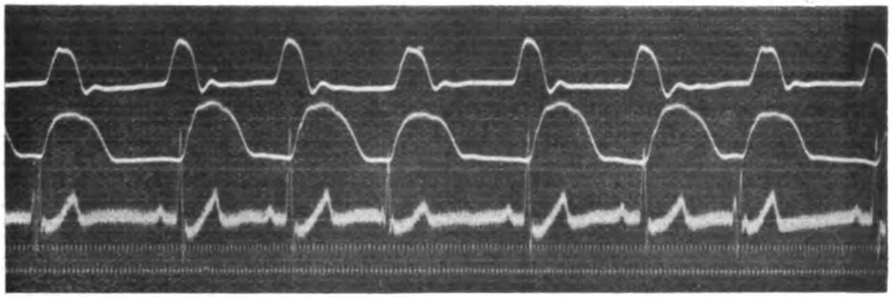


Fig. 8. Atrioventrikuläre Extrasystolen stets nach zwei Sinusschlägen mit kompensatorischer Pause.

Reizung des rechten Vagus bewirkt Vorhofstillstand und dann eine gemischte ventrikuläre Tachykardie; dieselbe ist durch Reizung des linken Accelerans vorübergehend, durch die des rechten dauernd aufzuheben. Es kommt dabei zu rascher Sinusschlagfolge mit Verlängerung der Überleitungszeit. In weiterem Verlauf führt Reizung des rechten Vagus zu einem Herzstillstand, der die Reizung selbst lange überdauert.

II. $4^1/_2$ kg. schwerer Hund, Morphium-Äther-Narkose, Thoraxeröffnung, Vagi und Accelerantes durchschnitten.

Pulsfrequenz nach der Vagotomie: 192. (Starke Schmerzreaktion, Spontanatmung bei offenem Thorax).

Pulsfrequenz nach Acceleransdurchschneidung: 216.

Pulsfrequenz $^1/_2$ Stunde später: 175.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

In der Suspensionskurve sieht man keine Verkleinerung der Ausschläge, hingegen erkennt man den Nachlaß des Tonus an der zweiphasischen Nachschwankung.

Auf Injektion von 0,25 ccm Extr. Apocyni cannabini fluid. (Parke Davis) in wässeriger Verdünnung hebt sich die Frequenz bis auf 210, die T-Zacke wird wieder positiv, die Überleitungszeit steigt von 0,09″ auf 0,14″, so daß es zur Vorhofpfropfung kommt, d. h. infolge der raschen Schlagfolge und der relativ sehr langen Überleitungszeit ist die Ventrikelkontraktion noch nicht beendigt, wenn die nächste Vorhofaktion beginnt; der Vorhof arbeitet also gegen einen noch in systolischer Kontaktion befindlichen Ventrikel (Wenckebach). (Fig. 9.)

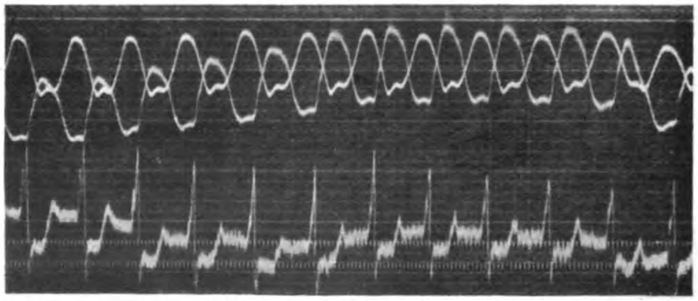


Fig. 9. Vorhofpfropfung; die Überleitungszeit beträgt 0,14″. (Angestrengte Spontanatmung.)

10′ nach der Injektion wächst die Überleitungszeit auf 0,18″; die normal überleiteten Schläge wechseln mit linksseitig automatischen ab. Dabei sind die Suspensionskurvenausschläge deutlich vergrößert. Zeitweise Vorhofflimmern; dabei kommt es zur Verkleinerung der Suspensionsausschläge der Kammern und zu sehr wechselnden Formen des Elektrokardiogramms.

Reizung des rechten Vagus bewirkt einen die Reizung lang überdauernden Stillstand des Vorhofs, wobei die Kammern gemischt extrasystolisch weiterschlagen. Reizung des linken Accelerans führt zur Frequenzsteigerung dieses Rhythmus, Reizung des rechten Accelerans zu Wogen und Kammerflimmern.

V. 16 kg schwerer Kolli. Morphium-Äthernarkose, Thoraxeröffnung. Durchschneidung der Vagi und Accelerantes. Puls nach Vagotomie 174, nach Durchschneidung der Accelerantes 165—140.

Der Ausfall des Acceleranstonus ist in der Suspensionskurve und im Elektrokardiogramm deutlich nachweisbar.

Reizung des linken Accelerans führt zu atrioventrikulärer Automatie, die allmählich wieder in normale Schlagfolge übergeht. Dabei ist die P-Zacke viel höher geworden, die T-Zacke negativ geblieben und die Frequenz auf 210 angestiegen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

0,5 mg Cymarin führen zu einer rasch vorübergehenden mäßigen Zunahme der Pulsfrequenz ohne Veränderung des Elektrokardiogramms sowie einer unbedeutenden Verstärkung der Suspensionskurvenausschläge des Vorhofs. (Fig. 10.)

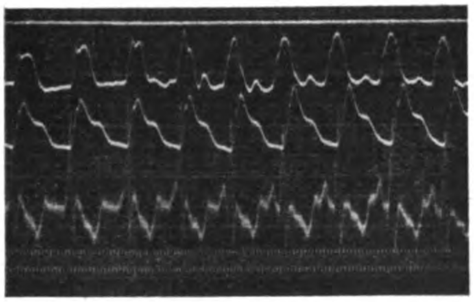


Fig. 10. Nach Acceleransreizung links am nervös isolierten Herzen; atrioventrikuläre Automatie wieder in normale Schlagfolge übergehend. Zu beachten ist das allmähliche Hervortreten der P-Zacken im Elektrokardiogramm und die Veränderung der Suspensionskurve des Vorhofs beim Übergang vom atrioventrikulären zum Sinusschlag.

Weitere 0,2 mg Cymarin bleiben ohne Effekt, ebenso wie die darauffolgende Reizung des linken Accelerans. Nach der Gesamtgabe von 0,9 mg Cymarin bewirkt die Reizung des linken Accelerans das Auftreten einer vereinzelten linksseitigen Extrasystole, und erst nach 1,1 mg führt sie zur Bigeminie und dann zu linksseitiger Automatie. (Fig. 11.)

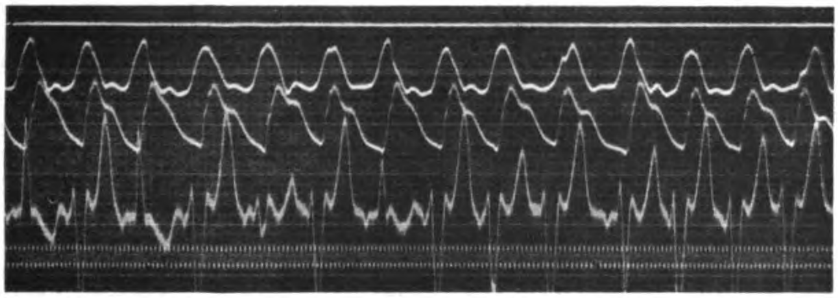


Fig. 11. Acceleransreizung links nach der Gesamtgabe von 1,1 mg Cymarin. Bigeminie und Übergang in linksseitige Automatie.

Reizung des rechten Vagus führt zuerst zu abnorm langem, das Reizstadium überdauerndem Stillstand, von einer Extrasystole unterbrochen, und vom Block gefolgt; in einem späteren Stadium der Vergiftung tritt eine linksseitige Tachykardie von einer Minutenfrequenz von 240 auf.

VI. Spitz 7,3 kg schwer, Morphium-Äthernarkose. Thoraxeröffnung, Durchschneidung der Vagi und Accelerantes.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Frequenz nach Vagotomie 150, Frequenz nach Sektion der Accelerantes 168, $^1/_2$ Stunde später 120.

Auf 0,3 mg Cymarin Besserung des Tonus, kenntlich an der Pulsquenz und im Elektrokardiogramm, indem die Pulsfrequenz wieder auf 160 ansteigt, und die früher zweiphasische Nachschwankung wieder schwach positiv wird.

Auf weitere 0,2 mg Cymarin tritt Bigeminie auf, späterhin verschwindet die P-Zacke und die R-Zacke wird breiter.

Auf Reizung des linken Accelerans tritt linksseitige Extrasystolie auf, später linksseitige Kammerautomatie; Reizung des rechten Accelerans vermag dieselbe aufzuheben, Vagusreizung ist aber unwirksam.

VII. Rattler, 9,7 kg schwer, Morphium-Äthernarkose, Thoraxeröffnung, Durchschneidung der Vagi und Accelerantes.

Frequenz nach Vagotomie 120 (bei ungenügender Atmung), später 144—168, unmittelbar nach Sektion der Accelerantes 111, $^1/_2$ Stunde später 105.

Nach 0,35 mg Cymarin erhebt sich die Pulsfrequenz auf 110, die Suspensionskurve hat sich nicht verändert, wohl aber die diphasische T-Schwankung in dem Sinne, daß der negative Anteil seichter und der positive höher geworden ist.

Linksseitige Acceleransreizung führt zu heterotropen Vorhofskontraktionen mit negativer P-Zacke.

Auf neuerliche Injektion von 0,15 mg Cymarin kommt es wieder zu atrioventrikulärer, dann aber zu langanhaltender linksseitiger Automatie. (Fig. 12.)

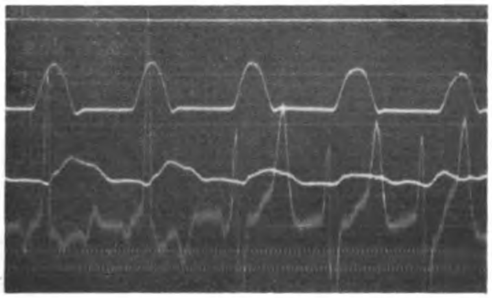


Fig. 12. Nach 0,5 mg Cymarin und Acceleransreizung links erst heterotope Vorhofskontraktionen (negative P-Zacke in den ersten zwei Schlägen der Kurve), dann linksseitige Automatie.

Reizung des rechten Accelerans hebt die linksseitige Automatie auf und führt bei Wiederholung dieses Versuches zum Auftreten einer rechtsseitigen Automatie. Allmählich tritt eine Verbreitung der R-Zacken ein.

VIII. Bulldogg, 20 kg schwer, Morphium-Äthernarkose, Thoraxeröffnung, Durchschneidung der Vagi und Accelerantes (nur ein Ast der Ansa erhalten!).

Frequenz nach Vagotomie 230. Hoher Acceleranstonus. Frequenz nach Sektion des Accelerans 155, $^1/_2$ Stunde später 125, deutlicher Tonusabfall.

Auf 0,5 mg Cymarin erhielt sich die Frequenz auf 130, und die Vor-

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

hofszacken in der Suspensionskurve sind höher geworden. 2 Minuten später ist eine dauernde atrioventrikuläre Automatie von der Frequenz 140 eingetreten. (Fig. 13 u. 14.)

Also allmähliches Hinaufrücken des Reizpunktes vom Atrioventrikulärknoten zum Sinusknoten.

Reizung des rechten Vagus bewirkt einen die Reizung überdauernden Stillstand; es tritt auch eine linksseitige Extrasystole auf, und dann kommt es vorübergehend zur Aufhebung der atrioventrikulären Automatie.

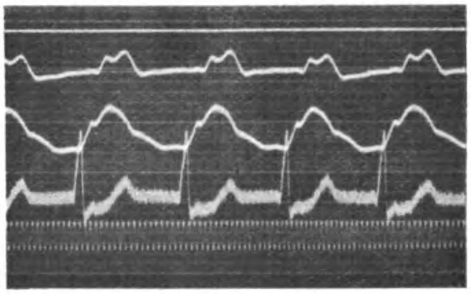


Fig. 13. Atrioventrikuläre Automatie auf 0,5 mg Cymarin. Acceleransreizung links steigert die Frequenz dieser Automatie, während Acceleransreizung rechts nach anfänglicher Frequenzsteigerung dieselbe vorübergehend aufhebt.

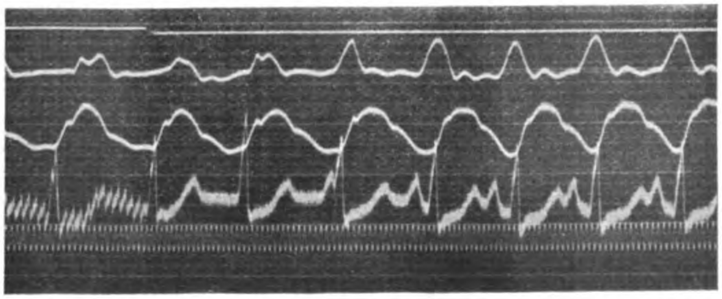


Fig. 14. Atrioventrikuläre Automatie durch Reizung des rechten Accelerans wieder aufgehoben. Man sieht links die Stromschleifen von der Faradisierung des Accelerans, übrigens oben das Signal der Beendigung der Reizung, und schon der zweite Schlag läßt eine Vorhofszacke vor der R-Zacke erkennen; nach weiteren zwei Schlägen stellt sich normale Überleitung ein.

Reizung des linken Vagus führt auch zu einem abnorm langen Herzstillstand und hebt merkwürdigerweise gleichfalls die atrioventrikuläre Automatie auf.

Eine neuerliche Injektion von 0,2 mg Cymarin gefolgt von Reizung des linken Accelerans und des rechten Vagus führt zu einem Vorhofstillstand, während dessen sich eine linksseitige Kammerautomatie von der Minutenfrequenz von 57 entwickelt. Der Vorhofstillstand überdauert den Reiz. Nachher ist die atrioventrikuläre Automatie aufgehoben.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Es werden nochmals 0,25 mg Cymarin injiziert, hierauf kommt es zu atrioventrikulärer Automatie von der Minutenfrequenz 150.

Nun wird nochmals der rechte Vagus gereizt, daraufhin stellt sich eine atrioventrikuläre Automatie von der Minutenfrequenz 105 ein, dann wie schon vorher linksseitige Automatie von der Minutenfrequenz 85.

Fassen wir die Ergebnisse der Apocynum- und Cymarinversuche an nervös isolierten Herzen zusammen, so können wir feststellen, daß sich dabei im allgemeinen dieselben Veränderungen des Herzmechanismus einstellen, wie nach Strophanthin. Zunächst wird der Keith-Flacksche Knoten erregt und der fehlende Acceleranstonus wiederhergestellt, charakterisiert durch Zunahme der Schlagfrequenz und Erhöhung der Suspensionskurve, insbesondere des Vorhofs und das Wiederauftreten einer positiven Nachschwankung im Elektrokardiogramm an Stelle der diphasischen T-Zacke. Weiterhin stellt sich dann eine Reizbildungsverminderung im Sinusknoten ein, und eine Erhöhung der Erregbarkeit des atrioventrikulären Knotens und der automatischen Zentren in der Kammer. Es hat den Anschein, als würden durch Cymarin atrioventrikuläre Automatien leichter ausgelöst als durch Strophanthin, indem dieses gewöhnlich die Ablösung der Sinusschlagfolge durch eine ventrikuläre Tachykardie bedingt.

Ich habe in einem klinischen Fall sowie auch tierexperimentell das Auftreten einer atrioventrikulären Schlagfolge beobachten können.

Die Verlängerung des Überleitungsintervalls bei gleichzeitiger Steigerung der Sinusschlagfrequenz, die notwendigerweise zur Superposition im Sinne Wenckebachs führen muß, habe ich auch in einem klinischen Fall und in einem Tierexperiment zu registrieren Gelegenheit gehabt.

Die Steigerung des Vagustonus kam klinisch sowie auch in den Tierversuchen mit Erhaltung der Herznerven durch Verlangsamung der Pulsfrequenz zum Ausdruck. In den Versuchen mit Durchschneidung der Herznerven zeigt sich die Steigerung des Vagustonus ebenso wie bei den Strophanthinversuchen von Rothberger und Winterberg darin, daß der Herzstillstand den Reiz überdauerte.

Das Verhältnis des Herzmuskels zur Vagus- und Acceleransreizung ist nach Cymarinvergiftung dasselbe, wie nach Strophanthinvergiftung.

Im ganzen können wir auf Grund der klinischen und experimentellen Befunde im Cymarin und Extract. Apocyni cannabini fluid. ein dem Strophanthin ähnliches, wenn auch schwächer wirkendes Mittel er-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

blicken, dem zufolge seiner geringen Giftigkeit und dem Mangel ausgesprochener Kumulativwirkung, ein Platz in der Reihe der Herzmittel gebührt.

Eingehende klinische Untersuchungen über diese Mittel anzustellen, war ich bisher nicht in der Lage, doch kam es mir zunächst darauf an, die Beziehungen derselben zum Herzmechanismus bei einer gewissen Überdosierung festzustellen.

Generated on 2019-10-04 22:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

(Aus der k. k. Universitäts-Kinderklinik [Vorstand: Prof. C. Freih. v. Pirquet] und dem Institute für allgemeine und experimentelle Pathologie [Vorstand: Hofrat Prof. Paltauf] in Wien.)

Über den Einfluß der Gallensäuren auf die Herztätigkeit.

Von

Dr. **Edmund Nobel,**
Assistent der Kinderklinik.

Mit 6 Textfiguren.

(Eingegangen am 1. August 1914.)

Das Vorkommen von Bradykardie bei Erkrankungen, die mit Ikterus einhergehen, ist eine klinisch häufig beobachtete Erscheinung, von den Internisten allgemein anerkannt. So weist Neusser[1]) darauf hin, daß beim Stauungsikterus hauptsächlich durch Retention der gallensauren Salze Pulsverlangsamung zustandekommt. Er betont, daß die Bradykardie entweder als Vaguswirkung (zentral oder peripher), oder als Folge einer durch längere Zeit andauernden Giftwirkung und hierdurch bedingten Schädigung des Herzmuskels aufzufassen ist. Neusser hebt des weiteren hervor, daß die Bradykardie bei Ikterus vielfach als differentialdiagnostisches Moment verwertet werden kann, zwischen katarrhalischem Ikterus und dem die biliäre hypertrophische Cirrhose oft begleitenden Ikterus.

Krehl[2]) erkennt die gleichen Angriffspunkte für die gallensauren Salze an und betont, daß die Größe der Erregbarkeit an den einzelnen Stellen ausschlaggebend dafür ist, welcher besonders bevorzugt wird. Die Verhältnisse scheinen nach ihm in verschiedenen Fällen verschieden zu liegen, manche Gründe sprechen für eine vorwiegende Beteiligung des Nervensystems, manche für eine solche des Muskels.

Leube[3]) erkennt in der oft beträchtlichen Abnahme des Blutdruckes

[1]) Neusser, Bradykardie — Tachykardie. 1904.
[2]) Krehl, Patholog. Physiologie. 1912.
[3]) Leube, Spezielle Diagnostik der inneren Krankheiten I. 1911.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

und der Pulsfrequenz beim Ikterus eine toxische Parese des Herzmuskels, betont aber gleichzeitig, daß die Bradykardie zum Teil auf einer zentralen Erregung des Herzhemmungsapparates zu beruhen scheint.

Strümpell[1]) betont, daß beim einfach katarrhalischen und bei jedem anderen Stauungsikterus häufig Pulsverlangsamung bis zu 50 Schlägen in der Minute und darunter beobachtet wird, falls keine anderweitigen Komplikationen (insbesondere Fieber) bestehen. Auch kleine Unregelmäßigkeiten des Pulses konnte er nicht selten beobachten.

Nach Minkowski kann die Pulsfrequenz bis auf 20 Schläge in der Minute sinken. Nach Müller[2]) reagiert die Ikterusbradykardie wechselnd auf Atropin: bald verschwindet sie prompt, bald reagiert sie gar nicht. Man könne also sowohl eine Beteiligung des Vagus als des Herzmuskels annehmen. Bei längerer Dauer des Ikterus verschwindet nach Sahli[3]) die Pulsverlangsamung meist, sei es deshalb, weil sich das Herz an die Intoxikation gewöhnt, oder aus dem Grunde, weil die Produktion der Gallensäuren abnimmt und ihre Ausscheidung eine vollkommenere wird.

Vielfach wird die Arbeit von Weintraud[4]) zitiert, die als Beweis dafür dienen soll, daß der Angriffspunkt der Gallensäuren tatsächlich der Vagus ist. Weintraud konnte nämlich beobachten, daß die Ikterusbradykardie durch Atropineinspritzung zum Schwinden gebracht werden kann. In ähnlichem Sinne ist eine neuere Arbeit von Lian und Lyon-Caën[5]) aufzufassen, die über 7 Fälle von Ikterus mit einfacher Bradykardie berichten, die nach Atropineinspritzung in Pulsbeschleunigung umschlug. Bard[6]) hingegen steht auf dem Standpunkt, daß in der Bradykardie bei Ikterus häufig eine Bigeminie verdeckt erscheint.

In einer schönen klinisch-experimentellen Arbeit betont Finsterer[7]) die Wichtigkeit der Pulsverlangsamung bei der Beurteilung einer etwa

[1]) Strümpell, Spez. Pathologie und Therapie I. 1912.

[2]) Müller, Die graphischen Methoden und die Lehre von der Arhythmie. Handbuch d. allg. Pathol., Diagn. u. Ther. d. Herz- u. Gefäßerkrankungen II, S. 228. 1914.

[3]) Sahli, Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden I. 1913.

[4]) Weintraud, Archiv f. experim. Pathol. **34**. 1894.

[5]) Lian et Lyon-Caën, De la physiologie pathologique du pouls lent ictérique. (Bradycardie totales s'accélérant par l'atropine.) Arch. des malad. du cœur, des vaiss. et du sang. 1912.

[6]) Bard, Le rallentissement du pouls dans l'ictère: bradycardie ou rhythme couplé? La sem. méd. 1903, Nr. 13.

[7]) Finsterer, Über Bradykardie bei Leberrupturen. Wiener klin. Wochenschrift 1912, Nr. 11.

Generated on 2019-10-04 22:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

stattgehabten Leberverletzung. Sie kann unter Umständen ein wichtiges und charakteristisches Symptom für eine solche abgeben und muß mit Recht bei der Indikationsstellung zum operativen Eingreifen in Betracht gezogen werden.

So allgemein demnach die Bradykardie als häufige Begleiterscheinung des Stauungsikterus von Internisten anerkannt ist, so finden wir immerhin bei Pädiatern Angaben, nach denen speziell bei jüngeren Kindern eine Pulsverlangsamung kaum vorkommen soll. So machte Henoch[1]) u. a. die Erfahrung, daß eine deutliche Bradykardie beim Ikterus der Kinder nicht zu beobachten ist. Er fand die Pulszahl meist zwischen 100 und 120 und meint, daß der hemmende Einfluß der Gallensäuren auf die Herzaktion durch eine größere Reizbarkeit des kindlichen Nervensystems paralysiert wird. Für Henochs Anschauung spricht die Beobachtung von Traube, der eine durch Ikterus oder Digitalis bedingte Bradykardie bei Erwachsenen sofort in Tachykardie umschlagen sah, wenn sich die Kranken aufsetzten oder bewegten.

Die Zahl der experimentellen Arbeiten, die sich mit der Einwirkung der Galle, resp. der gallensauren Salze befassen, ist eine sehr große. Grundlegend in dieser Richtung sind die Versuche von Brandenburg[2]). Von den zahlreichen neueren, hauptsächlich englischen Arbeiten möchte ich nur die schönen Versuche von Glur[3]) anführen, der insbesondere die Vaguserregbarkeit nach Applikation von starken und schwachen Gallendosen auf das Froschherz studierte. Erstere vermindern, letztere erhöhen die Erregbarkeit des Vagus für Reize. Ganz schwache Gallendosen beschleunigen indes den Herzschlag und vermindern wieder die Erregbarkeit des Vagus. Galle kann demnach sowohl erregend, als hemmend wirken. Glur studiert des weiteren die Beziehungen zwischen Gallen- und Atropinwirkung und kommt zu dem Schluß, daß beide an verschiedenen Orten in verschiedener Weise angreifen müssen; der Gallenvergiftung scheint ein chemischer oder chemisch-physikalischer Vorgang zugrunde zu liegen, der durch die Wärme gefördert wird. Die erregende bzw. lähmende Wirkung der Galle hängt von der Konzentration ab, mit der sie an einem nervösen Mechanismus angreift.

[1]) Henoch, Vorlesungen über Kinderkrankheiten. 1883.

[2]) Brandenburg, Engelmanns Archiv. Suppl. 1903.

[3]) Glur, W., Studien über antagonistische Nerven. 5. Mitteilung. Einwirkung von Galle auf das Froschherz. Zeitschr. f. Biol. 52.

Generated on 2019-10-04 22:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Prot.-Nr.	Name	Alter	Aufnahmedatum	Beginn des Ikterus	Temperatur	Puls	Harn	Stuhl	Bemerkungen
1367	Viktor J.	2 J.	10. XI. 1909	Vor 3 Tagen	11. XI. 37 12. XI. 36,6 13. XI. 37 15. XI. 36,9 16. XI. 36,8	**120** 102 **90** 90 **112**	Gallenf. +		15. XI. Rückgang des Ikterus.
1472	Johanna W.	6¾ J.	30. X. 1910	Gestern	31. X. 37,8 1. XI. 36,9 3. XI. 37,2 5. XI. 36,9 13. XI. 37	**68** 80 94 **104** **126** (68–104: **arhytmisch**)	Gallenf. +	licht	**4. XI. Ikterus deutlich im Abnehmen.** **10. XI. kein Ikterus.** **Arhythmie.**
1356	Hermine K.	12 J.	27. XI. 1913	Vor 6 Wochen	30. XI. 36 1. XII. 36 6. XII. 37,2 15. XII. 35,8 11. I. 36,9	**60**! **60**! 66 **84** **96**	Gallenf. +	acholisch	**15. XII. Ikterus im Rückgang.** **Arhythmie!**
227	Leopoldine Sch.	5 J.	3. III. 1914	1 Tag	4. III. 36,8 11. III. 36,4 15. III. 36,6	**76** 104 **80**	Gallenf. +	acholisch	**11. III. Ikterus im Rückgang.**
	Alois St.	26 J.	30. XII. 1913	Vor 5 Tagen	30. XII. 36,8 10. I. 36,0	64 52	Gallenf. +	acholisch	**28. I. Ikterus im Abnehmen. Ascariden.**

Generated on 2019-10-04 22:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Ausgehend von den in der Literatur niedergelegten, als feststehend anerkannten, klinischen Tatsachen, sowie von eigenen klinischen Beobachtungen, erschien es mir nicht uninteressant, besonders darauf zu achten, ob tatsächlich beim Ikterus der Kinder eine wahre Bradykardie zu beobachten ist oder ob etwa Reizleitungsstörungen vorliegen. Gleichzeitig erschien mir das Saitengalvanometer besonders geeignet, im Tierexperiment letztere Frage genauer zu studieren. Die meisten diesbezüglichen experimentellen Untersuchungen früherer Autoren wurden nämlich mit der Engelmannschen Suspensionsmethode vorgenommen.

Aus dem zahlreichen klinisch beobachteten Material führe ich in vorstehender Tabelle nur wenige Patienten in verschiedenem Alter an. Wir sehen, daß in fieberfreiem Zustande eine Bradykardie fast regelmäßig, auch bei Kindern, beobachtet werden kann. So sehen wir bei dem Kinde Hermine K. eine Verlangsamung des Pulses bis auf 60 Schläge, wobei aber die elektrokardiographische Kurve wohl eine Arhythmie aber keine Reizleitungsstörung erkennen läßt.

Besonders deutlich ausgeprägt finden wir die respiratorische Arhythmie bei dem 5jährigen Kinde Leopoldine Schwarzmaier, mit katarrhalischem Ikterus.

Die Versuche, das Zustandekommen der Bradykardie beim menschlichen Ikterus durch Experimente am Tier aufzuklären, werden meist mit den gallensauren Salzen ausgeführt, da Röhrig und auch die meisten späteren Beobachter die Gallensäuren in erster Linie für die beim Ikterus vorkommenden Herzstörungen verantwortlich machen. Bei solchen Versuchen begegnet man nun der auffallenden Tatsache, daß man beim gesunden Tier enorme Mengen von gallensauren Salzen braucht, um deutliche Veränderungen der Herztätigkeit zu bekommen. Obwohl genauere Untersuchungen über die Menge von gallensauren Salzen, welche beim Ikterus im Blute kreisen, nicht vorzuliegen scheinen, so ist es doch ohne weiteres klar, daß es sich unmöglich um solche Quantitäten handeln kann, wie sie im Tierversuch notwendig sind.

Nun haben schon Meltzer und Salant[1]) auf Grund ihrer Versuche an Kaninchen bezweifelt, daß die physiologischen und toxischen Wirkungen der Galle allein auf die Salze zurückzuführen sind. Wenige Jahre später haben dann King und Stewart[2]) gezeigt, daß die Injek-

[1]) Meltzer und Salant, Journ. of exper. Med. 7, 280. 1905.
[2]) King und Stewart, Journ. of exper. Med. 11, 673. 1909.

Digitized by Google Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

tion von gallensauren Salzen in derselben Konzentration, wie sie in der Galle vorkommen, wirkungslos ist, während den Gallenpigmenten eine hohe Toxizität zukommt.

Die Wirkung der Galle auf das Herz der Kalt- und Warmblüter ist eingehend studiert worden, und zwar mit dem Ergebnis, daß sowohl eine Erregung des Hemmungsapparates, wie eine direkte Schädigung der Muskelzellen des Herzens vorliege[1]). Brandenburg (zit. nach Heinz) hat in einer sehr gründlichen Untersuchung beim Frosch Störungen der Reizleitung, Abnahme der Contractilität und Herabsetzung der Anspruchsfähigkeit für künstliche Reize beobachtet und auch gesehen, daß das durch Galle stark geschwächte und verlangsamte Herz durch Nebennierenextrakt wieder zu kräftigen, raschen Kontraktionen gebracht werden kann.

Wenn ich trotz der scheinbar erschöpfenden Arbeiten der früheren Autoren neuerlich Tierversuche über die Wirkung der Galle auf das Herz angestellt habe, so geschah dies vor allem in der Erwägung, daß die elektrographische Methode bei derartigen Untersuchungen noch nicht angewendet worden ist und vielleicht geeignet sein könnte, einiges Neue zutage zu fördern. Freilich muß ich vorweg bemerken, daß das Elektrokardiogramm großenteils Bekanntes nur in neuer Form gezeigt hat.

Versuchsanordnung.

Meine Versuche wurden ausschließlich an mittelgroßen Hunden ausgeführt, welche mit Morphin und Äther narkotisiert waren. Nach Eröffnung des Thorax wurden das rechte Herzohr und die rechte Kammer suspendiert und das Elektrokardiogramm von Anus und Oesophagus abgeleitet. Die Injektion der Galle bzw. der gallensauren Salze erfolgte in die Vena jugularis; in der Mehrzahl meiner Versuche verwendete ich 10—20proz. Lösungen von Natr. taurocholicum, in einigen Experimenten auch Natr. glycocholicum und genuine Ochsengalle.

Ergebnisse.

A. Lokale Applikation.

Es ist bekannt, daß Pulsverlangsamung eintritt, wenn man auf den Sinus eines in situ schlagenden Herzens Galle oder Lösungen gallensaurer Salze aufträufelt. Auch ich habe solche Versuche ausgeführt, indem ich den rechten Schnittrand des über dem rechten Herzohr gespaltenen

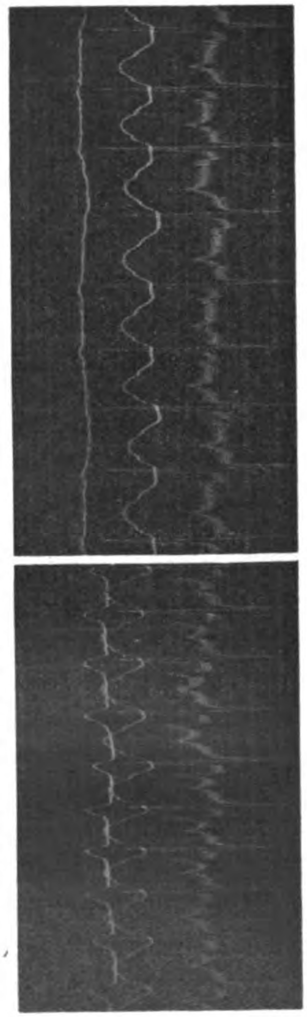
[1]) Bezüglich der älteren Literatur sei auf die Zusammenfassung von Heinz verwiesen (Handb. d. experim. Pathol. u. Pharmak. I, II, 949ff. Jena 1905).

Generated on 2019-10-04 22:18 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Perikards an die Thoraxwand heraufnähte und in die so entstandene Tasche die Lösung mit einer Pipette vorsichtig einfließen ließ, so daß die Gegend des Sinusknotens von Galle bedeckt war.

Fig. 1 zeigt einen derartigen Versuch. Man sieht in Fig. 1a den normalen Herzschlag bei intakten Herznerven, wobei man insbesondere die in der Suspensionskurve und im Elektrokardiogramm gut ausgesprochenen Vorhofzacken beachte. Fig. 1b zeigt, wie nach dem Einträufeln von einigen Tropfen 20 proz. Natr.-taurochol.-Lösung die Frequenz abnimmt; gleichzeitig werden die Vorhofsausschläge an der Susspensionskurve fast unsichtbar und auch die Vorhofzacke im Elektrokardiogramm ist bedeutend verkleinert. Im weiteren Verlaufe (Fig. 1c) entsteht eine Arhythmie dadurch, daß der Sinusknoten noch mehr gehemmt wird und Gruppen atrioventrikulärer Schläge dazwischen auftreten.

Die durch lokale Applikation verursachten



b Nach Einträufeln von ca. 5 Tropfen 20 proz. Natr. tauroch. an den Sinusknoten.

a Normal, Herznerven intakt.

c Etwas später.

Fig. 1.

Generated on 2019-10-04 22:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

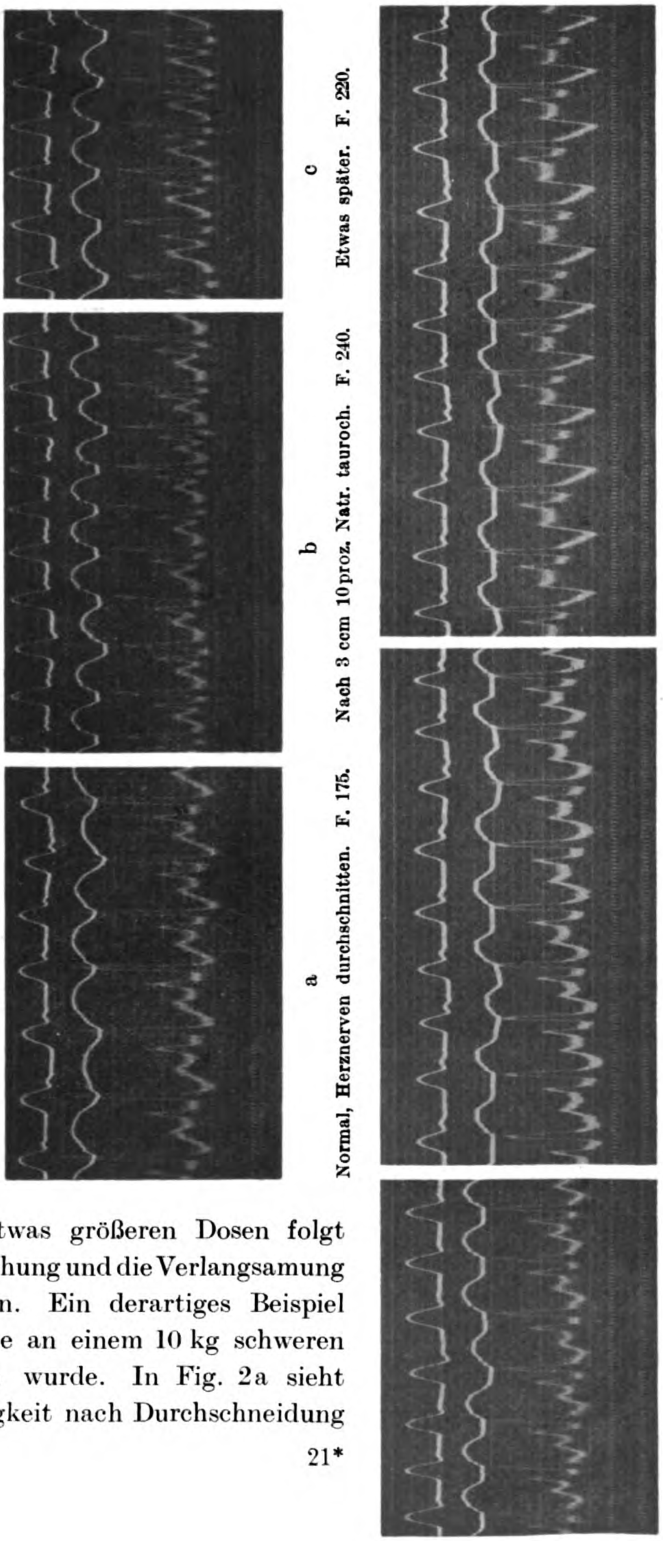
Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Störungen lassen sich beheben, wenn man die Perikardialtasche am Sinus mit Kochsalzlösung auswäscht, und können dann durch neuerliches Einträufeln wieder in analoger Weise hervorgerufen werden.

B. Intravenöse Injektion.

Nach intravenöser Injektion kleinerer Mengen von Galle bzw. von Lösungen gallensaurer Salze beobachtet man, wie bekannt, zunächst eine Förderung der Herztätigkeit in inotropem, besonders aber in chronotropem Sinne und erst nach etwas größeren Dosen folgt dann die Abschwächung und die Verlangsamung der Kontraktionen. Ein derartiges Beispiel zeigt Fig. 2, welche an einem 10 kg schweren Hunde gewonnen wurde. In Fig. 2a sieht man die Herztätigkeit nach Durchschneidung



a Normal, Herznerven durchschnitten. F. 175.
b Nach 3 ccm 10 proz. Natr. tauroch. F. 240.
c Etwas später. F. 220.
d F. 230.
e Nach 5 ccm 20 proz. Natr. tauroch. F. 200.
f Etwas später. F. 200.

Fig. 2.

der Vagi und Accelerantes, die Frequenz beträgt 175, die R-Zacke ist sehr hoch, die Nachschwankung zweiphasisch mit vorangehender Negativität. Nach der Injektion von 3 ccm einer 10 proz. Lösung von Natr. taurochol. ist die Frequenz auf 240 gestiegen, die Kraft der Kontraktion hat besonders in den Vorhöfen zugenommen (Suspensionskurve) und im Elektrokardiogramm bemerkt man die Verkleinerung der R-Zacke und die Erhöhung der Nachschwankung, deren negative Phase nicht mehr zu sehen ist. Etwas später (Fig. 2a) ist zwar die Frequenz auf 220 gesunken, das Elektrokardiogramm zeigt aber insbesondere in der weiteren Vergrößerung der Nachschwankung unzweifelhaft jene Veränderungen, welche Rothberger und Winterberg[1]) als Zeichen der Förderung der Herzaktion beschrieben haben; auch jetzt noch ist die Vergrößerung der Ausschläge in der Suspensionskurve des Vorhofs gegenüber Fig. 2a deutlich zu sehen.

Gerade die entgegengesetzten Veränderungen sieht man nach Injektion etwas größerer Mengen. Das Normalstück, Fig. 2d, zeigt eine höhere Frequenz als Fig. 2a, sonst aber einen ganz ähnlichen Zustand der Herzaktion. Nach Injektion von 5 ccm einer 20 proz. Natr.-tauroch.-Lösung (Fig. 2e und f) sinkt die Frequenz auf 200 ab, die Ausschläge in der Suspensionskurve des Vorhofs werden kleiner und in der Nachschwankung des Elektrokardiogramms tritt die negative Phase in den Vordergrund. Nach Injektion großer Mengen von gallensauren Salzen beobachtet man periodisch eintretende Herzstillstände, welche von Gruppen normal übergeleiteter oder atrioventrikulärer Schläge unterbrochen werden. Doch möchte ich hervorheben, daß auch nach Injektion selbst sehr großer Salzmengen die Reizleitung fast immer intakt bleibt, und es ist merkwürdig, daß die stark geblähten, kaum noch schlagenden Herzen schwer vergifteter Tiere doch im Elektrokardiogramm eine normale Reizleitung von den Vorhöfen zu den Kammern aufweisen (s. Fig. 3, 4, 5, 6).

C. Das Verhalten der Herznerven.

Es ist bekannt, daß die nach Injektion gallensaurer Salze eintretende Pulsverlangsamung zum Teil auf einer zentralen Erregung der Vagi beruht; man darf aber aus der Tatsache, daß nach Atropineinspritzung Pulsbeschleunigung eintritt, nicht ohne weiteres den Schluß auf einen erhöhten Vagustonus ziehen, wie dies auch kürzlich Wenckebach hervorgehoben hat. Sicher ist, daß der Eintritt der Pulsverlangsamung

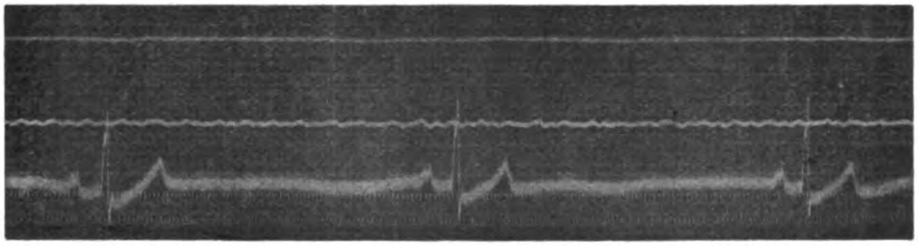
[1]) Rothberger und Winterberg, Archiv f. d. ges. Physiol. **135**, 506. 1910.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

nicht an die Integrität des Hemmungsapparates gebunden ist, und daß besonders nach schwereren Vergiftungen mit gallensauren Salzen weder die Durchschneidung noch die Lähmung der Vagi durch Atropin die abnormen Vorgänge zu coupieren imstande ist.

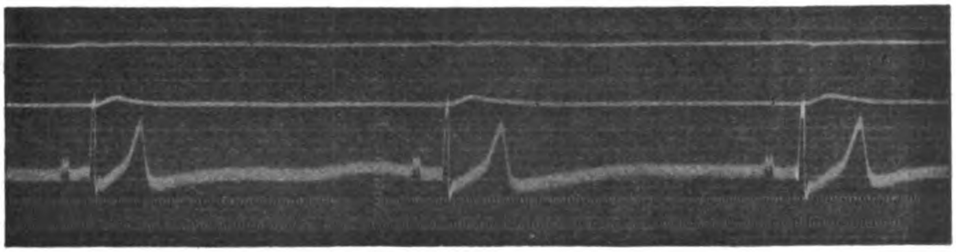
Ich habe in mehreren meiner Versuche nach dem Eintritt stärkerer Pulsverlangsamung die Vagi am Halse durchschnitten oder sicher lähmende Atropinmengen eingespritzt, ohne mehr als einen höchstens vorübergehenden Erfolg zu erzielen. Als Beispiel diene Fig. 3. Das erste Kurvenstück zeigt den Zustand des schwer vergifteten Herzens, welches

a



Herz gebläht, schlägt kaum. F. 36.

b



Nach 2 mg Atropin. F. 36.

Fig. 3.

stark gebläht bei einer Frequenz von 36 kaum noch schlägt; auch an den Suspensionskurven ist keine Kontraktion mehr zu sehen. Dabei ist aber jeder der seltenen Schläge in normaler Weise vom Vorhof übergeleitet. Die Injektion von 2 mg Atropin (Fig. 3b) ändert die Frequenz nicht, hat aber einen schwachen positiv inotropen Effekt: die Kammerkontraktion verursacht nur an der Suspensionskurve kleine Ausschläge; interessant ist dabei die bedeutende Vergrößerung der Nachschwankung und eine Verlängerung der Überleitungszeit von 0,14 auf 0,16 Sekunden.

Daß die Pulsverlangsamung auch bei durchschnittenen Vagi eintritt, habe ich ebenfalls beobachtet, glaube aber von der Beibringung neuer Kurvenbelege für diese wohlbekannte Tatsache absehen zu können.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Die Wirkung der faradischen oder toxischen Acceleransreizung nach Injektion von gallensauren Salzen habe ich anschließend an die in der Einleitung zitierte Angabe Brandenburgs nur an schwer vergifteten Herzen studiert, da ich sehen wollte, ob ein solches, nur mehr schwach schlagendes Herz wirklich durch Reizung der fördernden Nerven wieder zu kräftiger Tätigkeit gebracht werden kann. Fig. 4 zeigt einen solchen Versuch. Zunächst sieht man in den beiden ersten Kurvenstücken die eklatante Wirkung der Reizung des rechten Accelerans vor der Vergiftung. Das Normalstück, Fig. 4a, zeigt, da es schon 9 Minuten nach der Durchschneidung der Accelerantes aufgenommen worden war, keine deutlichen Ausfallserscheinungen des Acceleranstonus im Elektrokardiogramm. Trotzdem ist die Reizung des rechten Gangl. stellatum insbesondere chronotrop stark wirksam, indem die Frequenz von 175 auf 270 anstieg; auch die Vergrößerung der Ausschläge in der Suspensionskurve des Vorhofs und die Verkleinerung der R-Zacke im Elektrokardiogramm ist deutlich. Nun wurden dem 10 kg schweren Hunde innerhalb einer halben Stunde

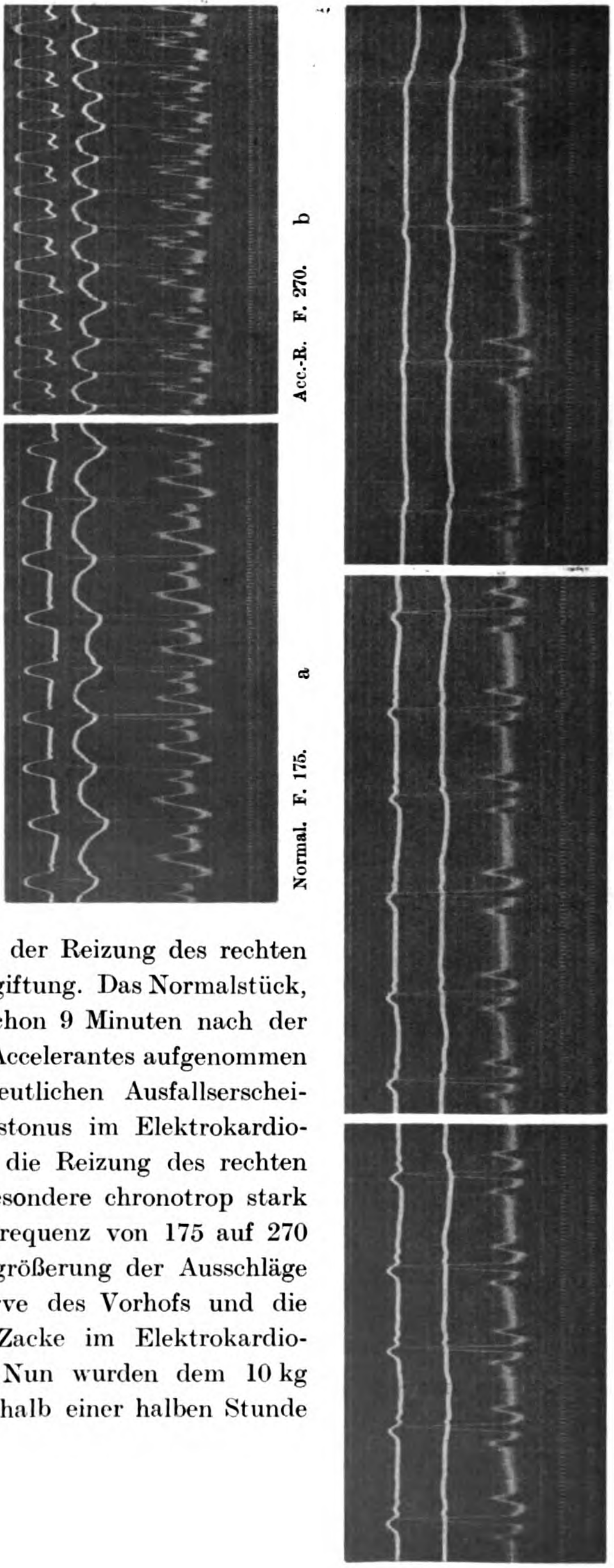


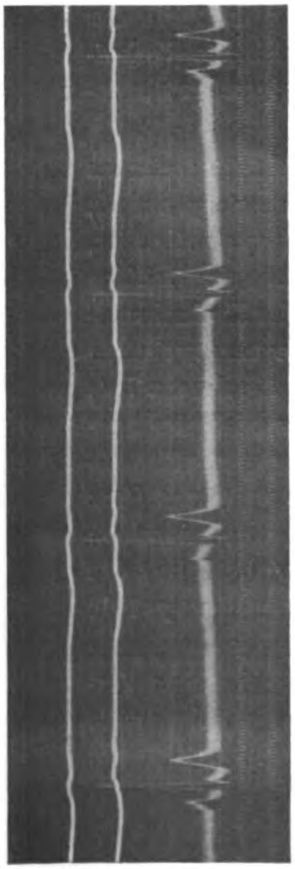
Fig. 4. Acceleransreizung. Wirkung am unvergifteten Herzen.

19 ccm einer 10 proz. und 11 ccm einer 20 proz. Lösung von Natr. taurochol. beigebracht und dann Fig. 4c aufgenommen. Das Herz schlug schwach bei einer Frequenz von 130 p. M. Diese nimmt infolge der beigebrachten Giftmengen rasch ab und weder die früher so wirksame Reizung des rechten Accelerans noch die Injektion von 0,3 mg Adrenalin können dieses rapide Sinken der Frequenz aufhalten, so daß diese beiden Eingriffe sogar das paradoxe Resultat einer negativ chronotropen Wirkung zu haben scheinen. Aber nicht nur in der Frequenz des Herzschlages, sondern auch in der Form des Elektrokardiogramms und in der Größe der Ausschläge in der Suspensionskurve sieht man keine Wirkung der faradischen und toxischen Erregung der fördernden Herznerven, wenn man nicht die geringe Vergrößerung der Nachschwankung in Fig. 4c als solche auffassen will. $2^1/_2$ Minuten später wurde Fig. 5a aufgenommen. Die Schlagfrequenz ist auf 46 gesunken, das Herz ist gebläht und schlägt nur schwach, an der Suspensionskurve sind eben noch Ausschläge zu sehen. Bemerkenswert ist jedoch, daß in diesem desolaten Zustande die Reizleitung noch normal ist, wie man aus den ungeänderten Beziehungen der Vorhofzacken zum Kammerelektrogramm erkennen kann. Die beiden mittleren der in Fig. 5a abgebildeten Herzschläge zeigen dabei verkleinerte Vorhofzacken, welche vielleicht auf eine Heterotopie der zugehörigen Ursprungsreize hinweisen.

Die nun vorgenommene langdauernde Reizung des rechten Accelerans (Fig. 5b) hat einen eben merkbaren Effekt: Die Frequenz steigt auf 50, die Kammersystolen werden, wie an der Suspensionskurve sichtbar ist, etwas kräftiger, im Elektrokardiogramm bemerkt man eine mäßige Verkleinerung der R-Zacke, eine geringe Vergrößerung der Nachschwankung und ein Verschwinden der oben erwähnten verkleinerten atypischen Vorhofzacken. Die langdauernde Reizung des linken Accelerans hat, wie Fig. 5c zeigt, keine wesentliche Wirkung; das Herz blieb stark gebläht und führte nur ganz oberflächliche Kontraktionen aus. Ein solches, durch große Mengen gallensaurer Salze schwer geschädigtes Herz geht dann in der Weise zugrunde, daß die Pausen zwischen den einzelnen schwachen Schlägen immer länger und länger werden, wobei aber die normale Sukzession zwischen Vorhof- und Kammersystole bis zum Ende erhalten bleibt.

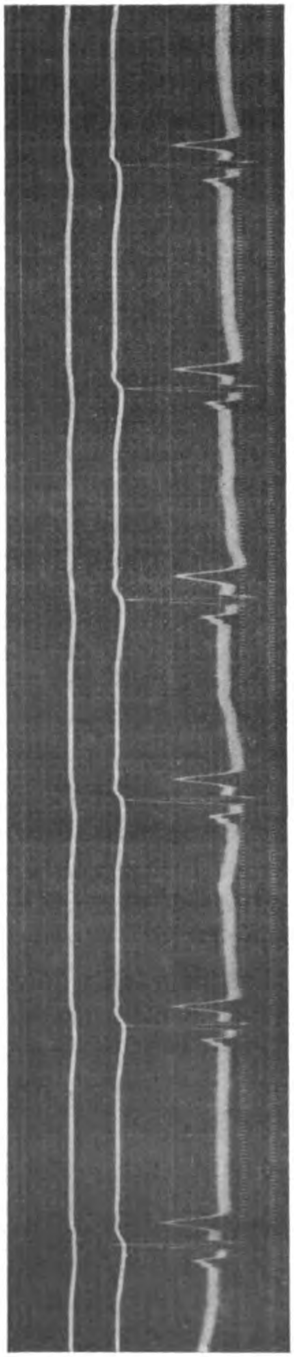
Das scheint aber, soweit ich aus meinen nicht sehr zahlreichen Versuchen schließen kann, für die Vergiftung mit gereinigter Ochsengalle nicht immer zuzutreffen. Ich habe in einem Versuche (18. VI.) die etwa

auf ein Fünftel eingedickte, aus einer Drogerie bezogene Ochsengalle mit der gleichen Menge Wasser verdünnt und einem Hunde von 14 kg mit intakten Herznerven zunächst 5 ccm injiziert. Darauf sank die Frequenz des Herzschlages zuerst von 100 auf 87, stieg aber unmittelbar darauf auf 140, wobei der früher etwas dilatierte Vorhof deutlich weniger gefüllt war und auch in der Suspensionskurve größere Ausschläge erkennen



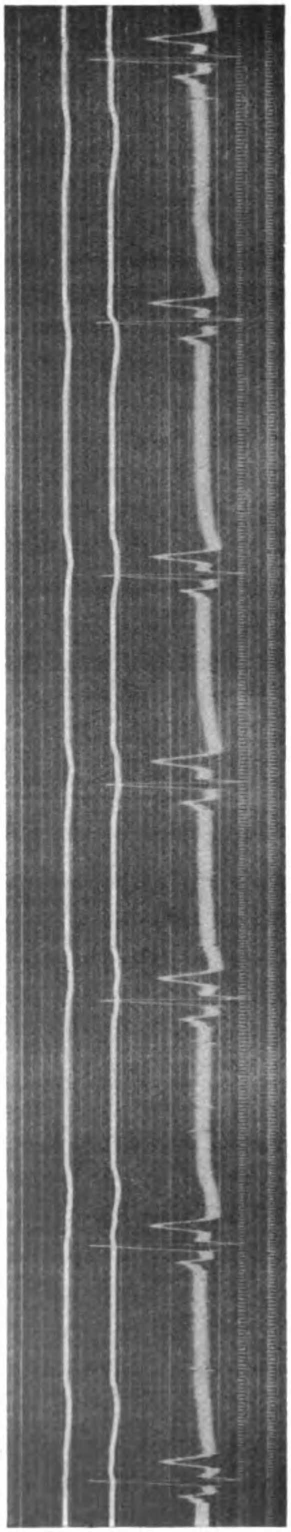
a

Nach 19 ccm 10 proz. Na. taur. + 11 ccm 20 proz. Na. taur. + 0,3 mg Adrenalin. Herz gebläht. F. 46.



b

Nach langer Reizung des rechten Accelerans. F 50.



c

Nach langer Reizung des linken Accelerans ganz oberflächliche Kontraktionen.

Fig. 5.

Digitized by Google Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

ließ. Die Injektion von 10 ccm Galle hatte schon eine sehr starke Wirkung: Das Herz blähte sich mächtig, die Systolen wurden sehr schwach, die Frequenz sank von 125 auf 33 und gleichzeitig verlängerte sich die Überleitungszeit von 0,10 auf 0,32. Die nun sofort vorgenommene beiderseitige Vagotomie ließ die Schlagfrequenz wieder auf 105 ansteigen und verkürzte die Überleitungszeit auf 0,13. Dieser Erfolg ging aber rasch vorüber. Unter neuerlichem Sinken der Frequenz trat schon 2 Minuten nach der Vagotomie Arhythmie ein, indem breite einen sehr trägen Erregungsablauf verratende Kammerelektrogramme sich zu Gruppen zusammenschlossen; jeder erste Schlag einer solchen Gruppe war bei einer Überleitungszeit von 0,22 Sekunden vom Vorhof ausgelöst. Drei Minuten später erfolgte der endgültige Herzstillstand.

In einem weiteren, an einem 9 kg schweren Hunde ausgeführten Versuche (6. VII.) verwendete ich sterile Ochsengalle, welche in der Gallenblase aus dem Schlachthause bezogen und fraktioniert sterilisiert worden war. 3 und 5 ccm dieser Galle steigerten bei intakten Herznerven die Schlagfrequenz von 95 auf 110, bzw. von 75 auf 120; auch 10 ccm bewirkten noch Pulsbeschleunigung und erst 20 ccm setzten, ohne die Reizleitung zu beeinträchtigen, die Frequenz vorübergehend herab, wobei die Vorhöfe und Kammern schon deutlich gebläht wurden. Erst nachdem das Tier im Laufe von 50 Minuten 90 ccm dieser sterilen Galle erhalten hatte, trat kompletter Herzstillstand ein; die nun ausgeführte Durchschneidung beider Vagi ließ dann wieder

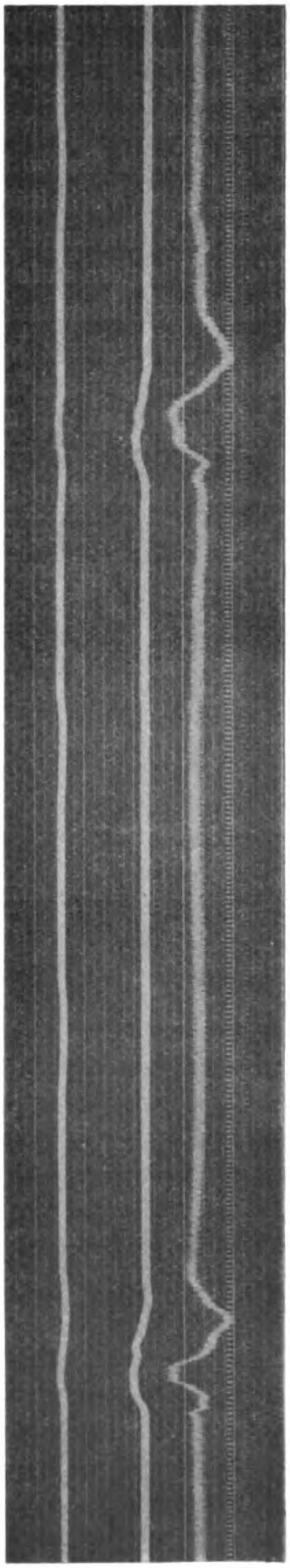


Fig. 6. Nach 90 ccm steriler Galle und beiderseitiger Vagotomie.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

sehr seltene Elektrogramme auftreten, welche aus breiten diphasischen, aber von den Vorhöfen übergeleiteten Schwankungen bestanden (s. Fig. 6).

Endlich sei noch ein Versuch (1. VII.) erwähnt, in welchem bei einem $12^1/_2$ kg schweren Hunde beim Anfassen des rechten Herzohres sich zufällig dauerndes Vorhofflimmern einstellte. In der Erwartung, daß die Galle bei ihrer offenkundigen Fähigkeit die Erregbarkeit herabzusetzen, das Vorhofflimmern aufheben würde, injizierte ich 5 ccm der oben erwähnten eingedickten und mit der gleichen Menge Wasser verdünnten Galle, die unmittelbare Folge waren lange Herzstillstände. Das Flimmern der Vorhöfe dauerte jedoch bis zum Schlusse des Versuches fort und griff sogar auf die Kammern über.

Aus meinen Versuchen geht hervor, daß nach Injektion von Galle und von großen Mengen gallensaurer Salze beim Hunde trotz hochgradiger Schädigung der Contractilität und der Reizbildung die Reizleitung bis zum Tode des Tieres fast normal bleiben kann.

Generated on 2019-10-04 22:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Der Einfluß der Erlenmeyerschen Bromidmischung und des Kodeins auf experimentell erzeugte Krämpfe.

Von

Dr. **H. Januschke** und Dr. **M. Masslow** (St. Petersburg).

(Aus der k. k. Universitäts-Kinderklinik in Wien [Vorstand: Professor C. Freiherr v. Pirquet]. Abteilung für klinische Pharmakologie.)

(Ausgeführt mit Unterstützung der Fürstlich Liechtensteinschen Spende.)

(*Eingegangen am 8. Juli 1914.*)

In einer früheren Arbeit[1]) bemühten wir uns, durch Tierversuche die Frage zu lösen, ob Bromcalcium bei der Behandlung epileptiformer Krämpfe irgendwelche Vorzüge vor dem Bromnatrium besitze. Die bisherigen an Pflanzenfressern angestellten Beobachtungen sprechen gegen eine Überlegenheit des Bromcalciums. Die vorliegende Abhandlung berichtet nun über den Einfluß der Erlenmeyerschen Mischung auf die verschiedenen Krampfzentren im Nervensystem der Kaninchen. Diese Mischung besteht bekanntlich aus Bromnatrium, Bromkalium und Bromammonium im Verhältnis 2:2:1 und wird bei menschlicher Epilepsie von zahlreichen Ärzten angewendet. Es erschien daher interessant nachzusehen, ob sich experimentell Anhaltspunkte für eine bessere krampfstillende Wirkung der Erlenmeyer-Mischung gewinnen lassen als bei Bromnatrium.

In Versuchen über die Bromnarkose fanden H. Januschke und J. Inaba[2]), daß nach subcutaner Injektion der Erlenmeyerschen Mischung der Schlaf der Meerschweinchen infolge der anwesenden Ammoniumionen rascher eintritt als bei Bromnatrium.

Bei unseren Experimenten benützten wir zur Erzeugung von Krämpfen Grenzdosen derselben Gifte, wie in unserer Arbeit über die Bromcalciumwirkung[3]): Cocain, welches Klonismen durch Erregung des Großhirns hervorruft, Campher, der außer dem Großhirn gewisse Zentren der Medulla oblongata reizt, Pikrotoxin, dessen Angriffspunkte bis auf motorische Ganglien im Rückenmark herabreichen, Strychnin, welches die sensiblen Neurone der Reflexbogen im Rückenmark erregt

[1]) H. Januschke und M. Masslow, Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. 4, 149. 1914.

[2]) H. Januschke und J. Inaba, Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. 1, 129. 1913.

[3]) loc. cit.

Generated on 2019-10-04 22:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

(die „Schaltzellen" nach H. Meyer)[1]), und schließlich Physostigmin zur Reizung der motorischen Nervenendigungen in der Skelettmuskulatur.

Von dem Erlenmeyerschen Gemisch verwendeten wir solche Mengen, die den gleichen Bromgehalt hatten, wie die entsprechenden Bromnatriumdosen, welche zur Unterdrückung der Krämpfe genügten.

Wir bereiteten folgende Lösung:

5,4 g Natrii bromati
5,4 g Kalii bromati
2,7 g Ammonii bromati
100,0 Aq. destillatae.

Diese Lösung entspricht bezüglich des Bromgehaltes der 14 proz. Lösung von Bromnatrium. Wir injizierten immer 4 ccm davon subcutan, ebenso wie in unseren früheren Versuchen 4 ccm der 14 proz. Bromnatriumlösung. Für die Fütterung mittels Schlundsonde nahmen wir 14 ccm der Lösung, was ungefähr 2 g der Bromsalze entspricht.

Die Erlenmeyersche Mischung wandten wir ausschließlich subcutan oder per os an. Die intravenöse Anwendung war unmöglich, da schon minimale Dosen dieser Lösung die heftigsten Krämpfe hervorriefen und die Tiere nach 1—2 Minuten zugrunde gingen. Diese ungünstige Wirkung der Erlenmeyerschen Mischung bei der intravenösen Anwendung kommt durch die Ammoniumionen zustande.

Die subcutane Injektion von Mengen dieser Mischung hingegen ertrugen die Tiere ganz gut. Nur in einigen Fällen konnte man nach der zweiten oder dritten Injektion leichtes Zittern beobachten. Nach 1—2 Minuten hörte dasselbe aber auf, und die Tiere fühlten sich anscheinend wohl.

Wir gehen nun zu unseren Versuchen über.

Mit Cocain wurden folgende Versuche gemacht.

Tabelle I.

Kaninchen. 13,5 proz. Erlenmeyersche Mischung subcutan.
5 proz. Cocain (0,07 g pro kg subcutan).

Gewicht	900 g Kontrolle	650	750	700	650
7^{30}	—	4 ccm Erl. M.	4 ccm Erl. M.	4 ccm Erl. M.	4 ccm Erl. M.
9^{30}	—	4 " " "	4 " " "	4 " " "	4 " " "
11^{30}	—	4 " " "	4 " " "	4 " " "	4 " " "
12	0,07 Cocain	0,06 Cocain	0,06 Cocain	0,06 Cocain	0,06 Cocain
12^{10}	Zittern. Liegt mit gespreizten Beinen	Alle vier laufen lebhaft			

[1]) H. Meyer und R. Gottlieb, Lehrb. d. experim. Pharmakologie 1914, S. 15.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle I. (Fortsetzung.)

Gewicht	900 g Kontrolle	650	750	700	650
12^{15}	Tonische Krämpfe. Seitenlage	—	—	—	Liegt mit gespreizten Beinen
12^{20}	Tonische und klonische Krämpfe	Zittern, liegen mit gespreizten Beinen			Keine Krämpfe
12^{25}	Starke Klonismen	Keine Klonismen	Klonism. der Extremitäten und des Gesichts		Einzelne Klonismen
12^{30}	Dasselbe	Sehr lebhaft	Alle drei sehr starke Klonismen		
12^{45}	Krämpfe weniger	—	Seitenlage. Klonismen dauern		
1	Nur einige Klonismen	Keine Erscheinungen	Klonismen weniger, können sitzen		

Gewicht	900 g	900	650	950	800
7^{30}	—	4 ccm Erl. M.	4 ccm Erl. M.	4 ccm Erl. M.	4 ccm Erl. M.
9^{30}	—	4 " " "	4 " " "	4 " " "	4 " " "
11^{30}	—	4 " " "	4 " " "	4 " " "	4 " " "
12	0,06 Cocain	0,06 Cocain	0,05 Cocain	0,06 Cocain	0,06 Cocain
12^{05}	Tonischer Zustand	—	—	—	—
12^{10}	Klonische Krämpfe der Extremitäten und der Gesichtsmuskeln	Liegt mit gespreizten Beinen	Läuft lebhaft	Tonischer Zustand	Läuft lebhaft
12^{15}	Starke Klonismen	Einzelne Zuckungen des Gesichts und der Extremitäten	Starke klonische Krämpfe. Seitenlage	Klonische Zuckungen der Gesichtsmuskeln	Etwas unruhig
12^{18}	Exitus letalis	—	—	Trismus	—
12^{25}	—	Klonismen dauern	Dasselbe	Starke Klonismen	Keine Krämpfe
12^{35}	—	Kann sitzen, nur einige Klonismen	Klonismen weniger	Nur einzelne klonische Krämpfe	Keine Krämpfe
1	—	Nur einzelne Klonismen	Kann sitzen	Sitzt, nur einzelne Klonismen	Normal

Betrachten wir diese Tabelle, so sehen wir, daß von 8 Tieren, die mit Erlenmeyerscher Mischung vorbehandelt waren, 6 Tiere sehr starke klonische Krämpfe und nur 2 Tiere weder tonische noch klonische Krämpfe hatten. Indessen wissen wir aus unserer früheren Arbeit, daß Bromnatrium und Bromcalcium allein gegen klonische Cocainkrämpfe sehr gut schützen. Es ist zu vermuten, daß die Anwesenheit der Ammoniumionen die günstige Wirkung der Bromionen auf die Rinde stört.

Diese Vermutung ist um so wahrscheinlicher, als bei chronischer Anwendung dieser Mischung per os, wo die Ammoniumionen ihre Wirkung nicht so stürmisch entfalten, diese auf die Hirnrinde ebenso wirkt wie Bromnatrium und das Auftreten von Krämpfen hemmt. Dafür folgendes Beispiel (siehe Tabelle II).

Tabelle II.

Kaninchen. 13,5 proz. Erlenmeyersche Mischung per os; Cocain 0,07 g pro kg subcutan.

Gewicht	1000 g	1000	980
11. V.	14 ccm Erlenm. M., d. h. 2 g D. Bromsalze		—
12. V.	14 ccm	14 ccm	—
13. V.	14 „	14 „	—
14. V.	14 „	14 „	—
Nach 2 Stdn.	0,06 Cocain	0,06 Cocain	0,06 Cocain
Nach 10′	Keine Erscheinungen		Typische tonische
„ 20′	Keine Krämpfe		u. klon. Krämpfe
„ 30′	„ „		—

Bei chronischer Anwendung der Erlenmeyerschen Mischung bemerken wir außerdem typische Bilder chronischer Bromvergiftung, d. h. den paretischen Zustand der hinteren Extremitäten, die Verminderung der Reflexe usw., welche nach A. Hirsch und H. Januschke[1]) nicht auf Bromionen, sondern auf Chlorverdrängung zu beziehen sind. Wir können also sagen, daß bei der akuten subcutanen Anwendung die Erlenmeyersche Mischung eine hemmende Wirkung auf die Cocainzentren der Hirnrinde nicht ausübt, daß aber bei chronischer Vorbehandlung per os ihre Wirkung dieselbe ist wie die des Bromnatriums.

Die Versuche mit Campher gaben alle positive Resultate (siehe Tabelle III).

[1]) A. Hirsch und H. Januschke, Zit. nach Januschke. Verhandl. der 30. Versamml. d. Ges. f. Kinderheilk., der 85. Versamml. der Ges. Deut. Naturf. u. Ärzte in Wien 1913, S. 118 und Therapeut. Monatsh. 1913 Nr. 11.

Generated on 2019-10-04 22:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Tabelle III.

Kaninchen. 13,5 proz. Erlenmeyersche Mischung subcutan. Gesättigte Ringer-Campher-Lösung (10 ccm intravenös pro kg).

Gewicht	900 g	900	1000	900	1100
7^{30}	—	4 ccm Erl. M.	4 ccm Erl. M.	4 ccm Erl. M.	4 ccm Erl. M.
9^{30}	—	4 " " "	4 " " "	4 " " "	4 " " "
11^{30}	—	4 " " "	4 " " "	4 " " "	4 " " "
12	10 ccm Camph. Typischer Krampfanfall	10 ccm Camph. Keine Erscheinungen	10 ccm Camph.	10 ccm Camph.	10 ccm Camph.

Kein Tier, das mit Erlenmeyerscher Mischung vorbehandelt war, bekam Krämpfe.

Denselben guten Erfolg erzielten wir auch bei chronischer Anwendung der Mischung per os binnen 4 Tagen (14 ccm täglich; 3 Tiere). Es unterliegt deshalb keinem Zweifel, daß die Erlenmeyersche Mischung Campherkrämpfe völlig unterdrücken kann und sich in dieser Beziehung von Bromnatrium nicht unterscheidet.

Was die Wirkung der Erlenmeyerschen Mischung auf die von Pikrotoxin gereizten Zentren betrifft, so bekamen wir in allen Fällen negative Erfolge, z. B.:

Tabelle IV.

Kaninchen. 13,5 proz. Erlenmeyersche Mischung subcutan. Pikrotoxin (2 mg) intravenös.

Gewicht	900 g	950	900	850	950	1000
9^{30}	4 ccm Erl. M.	4 ccm Erl. M.	4 ccm Erl. M.	Fütterung per os Alle Tiere erhielten binnen 4 Tagen 14 ccm Erl. M. täglich mittels Schlundsonde		
11^{30}	4 " " "	4 " " "	4 " " "			
1^{30}	4 " " "	4 " " "	4 " " "			
2	2 mg Pkt.	2 mg Pkt.	2 mg Pkt.	2 mg Pkt.	2 mg Pkt.	2 mg Pkt.
2^{10}	Zittern	Zittern	Zittern	Alle Tiere hatten typische Pikrotoxinkrämpfe		
2^{15}	Erregbarkeit gesteigert	Erregbarkeit gesteigert	—			
2^{18}	Starke Krämpfe. Opisthotonus	Allgemeine Krämpfe. Opisthotonus	Allgemeine Krämpfe. Opisthotonus			
2^{25}	Krämpfe dauern. Seitenlage	Dasselbe	Krämpfe dauern. Seitenlage			
2^{35}	Dasselbe	Opisthotonus. Trismus	Trismus			
2^{45}	Krämpfe weniger	Krämpfe weniger	Krämpfe weniger			

Generated on 2019-10-04 22:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Wir sehen, daß alle Versuchstiere sehr starke allgemeine Krämpfe hatten. Die chronische Vorbehandlung der Tiere mit Erlenmeyerscher Mischung konnte die Tiere auch nicht schützen und das Auftreten der Krämpfe nicht verhindern. Da wir wissen, daß die Vorbehandlung mit Bromnatrium die Krampfanfälle abschwächt und, in großen Mengen angewandt, diese Krämpfe auch unterdrücken kann, so ergibt sich, daß die Erlenmeyersche Mischung auf die Pikrotoxinzentren weniger stark einwirkt als Bromnatrium.

Gegen Strychninkrämpfe wirkt diese Mischung auch nicht (Tabelle V).

Tabelle V.

Kaninchen. Strychnin 0,5 mg intravenös. 13,5 proz. Erlenmeyersche Mischung subcutan.

Gewicht	950 g	1000	950	900	1000	950	900
7^{30} 9^{30} 11^{30}	— — —	4 ccm Erl. M. 4 " " " 4 " " "	4 ccm Erl. M. 4 " " " 4 " " "	4 ccm Erl. M. 4 " " " 4 " " "	Diese 8 Tiere bekamen 4 Tage 14 ccm d. Erlenm. Mischung per os, d. h. 2 g D. Bromsalze		
12	0,5 mg Str.	0,5 mg Str.	0,5 mg Str.	0,5 mg Str.	0,5 mg Str.	0,5 mg Str.	0,5 mg Str.
	Plötzlich Opisthotonus, Seitenlage, Krämpfe	Plötzlich Opisthotonus, Seitenlage, Krämpfe			Typische Strychninkrämpfe, Opisthotonus usw., Exitus letalis		
Nach 10′		Exitus letalis					

Wir sehen, daß die Tiere in allen Fällen des akuten und chronischen Gebrauchs von Erlenmeyerscher Mischung ganz typische Krämpfe bekamen und zugrunde gingen. Diese Resultate entsprechen vollkommen den Versuchen mit Bromnatrium allein, da dieses auch außerstande war, die Tiere vor Strychninkrämpfen zu schützen.

In der Absicht, die Wirkung der Mischung auf die motorischen Nervenendigungen zu erproben, unternahmen wir auch Versuche mit Physostigmin (siehe Tabelle VI).

Die Daten dieser Tabelle sprechen sehr deutlich gegen irgendeine Wirkung der Mischung auf die Nervenendigungen und stehen in vollkommener Übereinstimmung mit den Ergebnissen der früheren Arbeit über den Einfluß des Bromnatriums auf diese Nervenendigungen.

Aus den vorliegenden Versuchsdaten können wir schließen, daß die Angriffspunkte der Erlenmeyerschen Mischung von denen des Bromnatriums zum Teil verschieden sind: bei der akuten subcutanen Darreichung wird die krampfstillende Wirkung der Bromionen auf die Hirnrinde durch die erregende Wirkung der Ammoniumionen gestört. Und bei der chronischen Zufuhr per os bleibt der Schutz gegen die Pikrotoxinkrämpfe im Rückenmark aus.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle VI.

Kaninchen. Physostigmin 0,8 mg intravenös. 13,5 proz. Erlenmeyersche Mischung subcutan.

Gewicht	900 g	1050	1000	850	900
	Kontrolle	Alle diese Tiere erhielten 3mal 2stündlich 4 ccm d. Erlenm. Mischung subcutan, nach 30′ erhielten alle 0,8 mg Physostigmin			
Nach 10′	Schütteln	Allgemeines Schütteln			
„ 20′	Einzelne fibrilläre Zuckungen des Gesichts und der Extremitäten	Einzelne fibrilläre Zuckungen der Extremitäten und der Gesichtsmuskeln			
„ 30′	Zuckungen dauern an	Ziemlich starke fibrilläre Zuckungen dauern an			
„ 45′	Zuckungen weniger	Nur einzelne Zuckungen			

In der Absicht, der Frage nach den Vorzügen der Erlenmeyerschen Mischung näherzutreten, unternahmen wir eine Reihe von Versuchen mit verschiedenen Mengen der Mischung.

Tabelle VII.

Kaninchen. Ringer-Campher intravenös. 13,5 proz. Erlenmeyersche Mischung subcutan.

Gewicht	970 g	1000	2000	1000	1170
7 30	0,5 ccm Erl. M.	1,0 ccm Erl. M.	2,0 ccm Erl. M.	3,0 ccm Erl. M.	4,0 ccm Erl. M.
9 30	0,5 „ „ „	1,0 „ „ „	2,0 „ „ „	3,0 „ „ „	4,0 „ „ „
11 30	0,5 „ „ „	1,0 „ „ „	2,0 „ „ „	3,0 „ „ „	4,0 „ „ „
12	10 ccm Camph.	10 ccm Camph.	10 ccm Camph.	10 ccm Camph.	10 ccm Camph.
	Typischer Krampfanfall	Typischer Krampfanfall	Keine Erscheinungen		

Betrachten wir diese Tabelle, so sehen wir, daß erst Dosen von 2,0 ccm und mehr die Tiere gegen Krampfanfälle sicher schützen konnten. Unsere früheren Versuche mit Natriumbromid zeigten uns, daß 2 ccm und mehr der äquivalenten Lösung auch vollkommen die Krämpfe unterdrückten. Auf Grund dieser Beobachtungen müssen wir sagen, daß die Kombination der Bromsalze in Gestalt der sogenannten Erlenmeyerschen Mischung auch in quantitativer Beziehung keine Vorzüge vor Bromnatrium allein hat.

Damit stimmen die bisherigen Erfahrungen an epilepsiekranken Kindern unserer Klinik überein: Wir konnten bis heute mit der Erlen-

Generated on 2019-10-04 22:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

meyerschen Mischung bei bromnatriumrefraktären Fällen keine besseren Erfolge erzielen als mit Bromnatrium allein bei gleichem Bromgehalt und gleicher Kochsalzdarreichung.

Wir gehen nun zu der Wirkung des Kodeins auf die Krampfzentren des Nervensystems der Kaninchen über. Kodein wird bei der Behandlung verschiedener Nervenerkrankungen, besonders von Neurasthenie, Hysterie, Epilepsie u. a. schon lange angewandt. Es erscheint, wie bekannt, als beständiger Teil der sog. Mixtura Scharkot (Kalii bromati, Codeini pur. 0,12, Aquae destill. 200,0) und ebenso der Mixtura Bechterew (Inf. Ad. Vernalis e 6,0—180,0, Natr. brom. 8,0, Codeini 0,12). Manche Kliniker behaupteten, daß diese Mischungen mit Kodein bei der Epilepsie besser wirken als ohne Kodein. In der letzten Zeit wurde eine ähnliche Beobachtung von einem von uns (H. Januschke) an der Wiener Kinderklinik wiederum gemacht:

Ein zwölfjähriger epileptischer Knabe, der nun schon durch $1^1/_2$ Jahre behandelt wird und anfangs seine Krämpfe durch Bromnatrium leicht verlor, wurde vor einigen Monaten plötzlich bromrefraktär. Steigerung des Quotienten Brom : Chlor bis zur Bromvergiftung und Zulage von Chloralhydrat nützten nichts. Auffallend war eine starke Affekterregbarkeit des Knaben in dieser Zeit (Angst und Schreck). Aus diesem Grunde, zur Beruhigung der Unlustaffekte, wurden dem Knaben neben Bromnatrium noch 3—4 mal täglich 0,04 g Codeinum phosphoricum gereicht. Dadurch verschwanden die epileptiformen Krampfanfälle binnen einigen Tagen. Das Experiment wurde durch Aus- und Einschalten des Kodeins bisher mehrmals wiederholt, immer mit dem gleichen Erfolg. Der Gedankengang, welcher hier zum therapeutischen Effekt führte, konstruierte ein physiologisches Schema, das als Arbeitshypothese am Krankenbett diente. Um den vermuteten Zusammenhang etwas genauer zu prüfen, versuchten wir im Tierexperiment, ob Kodein befähigt ist, auf gewisse Krampfzentren hemmend einzuwirken; denn der günstige Einfluß von Kodein und Brom bei unserem Knaben konnte ja vielleicht auch eine Summationswirkung auf ein und dieselben motorischen Zentren sein. Stellt sich jedoch im Tierversuch heraus, daß Kodein an sich überhaupt keine Krämpfe zu unterdrücken vermag, dann gewinnt die Anschauung von der Beruhigung der abnorm gereizten Affektzentren an Wahrscheinlichkeit. Um diese Frage zu lösen, wurde von uns eine Reihe von Versuchen an Kaninchen angestellt. Mittels unserer Methode der Krampfgifte prüften wir die Wirkung des Kodeins auf die motorischen Nervenzentren.

Wir gebrauchten Codeinum phosphoricum als leicht lösliches Präparat und injizierten es subcutan. Zuerst wandten wir Dosen von 0,015 g Kodeinphosphat 3 mal in Zeitabständen von 30 Minuten an, aber es zeigte sich, daß solche Kodeinmengen für Kaninchen sehr groß sind,

Generated on 2019-10-04 22:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

da wir nach der dritten Injektion gesteigerte Erregbarkeit, Zittern und einzelne Zuckungen beobachteten. Deshalb brauchten wir in den folgenden Versuchen die Gaben von 0,01 g Codeinum phosphoricum 2 mal subcutan.

Da alle unsere Versuche vollkommen identische Resultate ergaben, werden sie in einer allgemeinen Tabelle angeführt (siehe Tabelle VIII).

Tabelle VIII.

I. Kaninchen. Codeinum phosphoricum subcutan. Cocain. muriat. (0,07 g pro kg) subcutan.

Gewicht	1050 g	960	1550	1250 Kontrolle
8^{30}	0,015 g Kodein	0,015 g Kodein	0,015 g Kodein	—
9	0,015 „ „	0,015 „ „	0,015 „ „	—
9^{30}	0,015 „ „	0,015 „ „	0,015 „ „	—
	Gesteigerte Erregbarkeit, Zittern			—
10	0,06 g Cocain	0,06 g Cocain	0,08 g Cocain	0,07 g Cocain
10^{03}	Tonischer Zustand	Seitenlage und sofort starke klonische Krämpfe		Tonischer Zustand
10^{05}	Sehr starke klonische Krämpfe, Tiere schreien			Starke klonische Krämpfe
10^{07}	Klonische Krämpfe bedeutend stärker als beim Kontrolltier			Einzelne klonische Krämpfe
10^{10}	Klonische Krämpfe ohne Unterbrechung			Einzelne klonische Krämpfe
10^{15}	Klonische Krämpfe dauern an		Seitenlage	—
10^{20}	Dasselbe	Exitus letalis	Dasselbe	Exitus letalis
10^{30}	Klon. Krämpfe schwächer	—	Krämpfe schwächer	—

II. Ringer-Campher intravenös.

Gewicht	1050 g	950	950	1050
3^{h}	0,01 g Kodein	0,01 g Kodein	0,01 g Kodein	—
3^{30}	0,01 „ „	0,01 „ „	0,01 „ „	—
4	0,01 „ „	0,01 „ „	0,01 „ „	—
	Gesteigerte Erregbarkeit, Zittern			
4^{30}	10 ccm Campher	10 ccm Campher	10 ccm Campher	10 ccm Campher
	Schon während der Injektion sehr starke Krämpfe			Typischer Krampfanfall. Nach 3′ das Tier normal.
	Nach der Injektion sehr starke Krämpfe Opisthotonus,			
	Seitenlage, Krämpfe bedeutend stärker als beim Kontrolltier			
	Exitus letalis	Die starken Krämpfe nach 5′ dauern noch		
		Nach 10′ die Krämpfe dauern, aber weniger		

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

III. Pikrotoxin intravenös. Kodein subcutan 2mal.

Gewicht	1050 g	1400	1050
9^{h}	0,01 g Kodein	0,01 g Kodein	—
9^{30}	0,01 g „	0,01 g „	—
10	2 mg Pikrotoxin	2 mg Pikrotoxin	2 mg Pikrotoxin
10^{02}	Zittern, gesteigerte Erregbarkeit		—
10^{05}	Opisthotonus, Seitenlage, starke allgemeine Krämpfe mit Schrei.		Zittern, Opisthotonus Allgemeine Krämpfe
10^{10}	Sehr starke allgemeine Krämpfe, Trismus		Krämpfe weniger
10^{20}	Krämpfe dauern	—	Einzelne Krämpfe
10^{30}	Krämpfe dauern	Exitus letalis	Einzelne Krämpfe

IV. Strychnin. nitr. intravenös. Kodein subcutan 2mal.

Gewicht	1000 g	1200	1100
2^{h}	0,01 g Kodein	0,01 g Kodein	—
2^{30}	0,01 g „	0,01 g „	—
3	0,4 mg Strychnin	0,4 mg Strychnin	0,4 mg Strychnin, Opisthot. Krämpfe, Krämpfe dauern, Exitus letalis nach 8′
	Sofort Opisthotonus, starke Krämpfe, nach 2′ Exitus letalis.		

V. Physostigminum salicylicum intravenös. Kodein subcutan 2mal.

Gewicht	1000 g	950	1140
9^{h}	0,01 g Kodein	0,01 g Kodein	—
9^{30}	0,01 g „	0,01 g „	—
10	0,5 mg Physostigmin	0,5 mg Physostigmin	0,5 mg Physostigmin
10^{03}	Sehr starke allgemeine fibrilläre Zuckungen, Schütteln		Starke fibr. Zuckung d. Extrem. u. d. Gesichts
10^{05}	Fibrilläre Zuckungen dauern, stärker als beim Kontrolltier		Dasselbe
10^{10}	Fibrilläre Zuckungen dauern		Zuckungen weniger
10^{12}	Exitus letalis	—	—
10^{15}		Exitus letalis	Fibrill. Zuckungen weniger

Betrachten wir die Ergebnisse dieser Tabelle. Schon die Tatsache, daß große Mengen von Kodein selbst krampferregend wirken, spricht gegen die Wahrscheinlichkeit irgendeiner beruhigenden Wirkung des Kodeins auf die motorischen Nervenzentren. Und wirklich sehen wir, daß Kodein kein Tier vor Cocain-, Campher-, Pikrotoxin- oder Strychninkrämpfen schützen kann. Es bekamen alle Tiere, die mit Kodein vorbehandelt waren, nach der Injektion der Krampfgifte stärkere Krämpfe als die Kontrolltiere. Niemals haben wir

Generated on 2019-10-04 22:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

so starke Krämpfe bei Campher, Cocain usw. gesehen wie bei diesen Tieren. Es ist zweifellos, daß Kodein, anstatt beruhigend zu wirken, die motorischen Zentren reizte und sich mit der Wirkung der Krampfgifte summierte. Ebenso übt Kodein keine beruhigende Wirkung auf die peripheren motorischen Nervenendigungen aus. Die fibrillären Physostigminzuckungen bei den Tieren, die mit Kodein vorbereitet waren, fielen bedeutend stärker aus als beim Kontrolltier.

Da bei unserem epileptischen Knaben die Kombination von Kodein und Bromnatrium krampfstillend gewirkt hatte, so war noch zu prüfen, ob etwa die an sich nur schwache narkotische Wirkungskomponente des Kodeins durch Zulage von Bromnatrium so bedeutend verstärkt werde — im Sinne der Kombinationsnarkose von Bürgi —, daß sie unter diesen Umständen die krampfsteigernde Kodeinwirkung überwiege. Die daraufhin angestellten Versuche zeigten aber das Gegenteil: Bei gleichzeitiger Vorbehandlung der Kaninchen mit wirksamen Bromnatriumdosen und mit Codeinum phosphoricum hob das letztere den Krampfschutz des Bromsalzes gegen Campher auf (siehe Tabelle IX).

Tabelle IX.

Kaninchen. Natriumbromid (10 %) + Codeinum phosphoricum (1 %) subcutan. Ringer-Campher intravenös.

Gewicht	1200 g	1050	900	1250	1100	1200
8h	0,2 g NaBr	0,2 g NaBr	0,2 g NaBr	0,1 g NaBr	0,1 g NaBr	—
10	0,2 g NaBr	0,2 g NaBr	0,2 g NaBr	0,1 g NaBr	0,1 g NaBr	—
	0,01 g Kodein	0,01 g Kodein	0,01 g Kodein	0,01 g Kodein	0,01 g Kodein	—
11³⁰	0,2 g NaBr	0,2 g NaBr	0,2 g NaBr	0,1 g NaBr	0,1 g NaBr	—
	0,01 g Kodein	0,01 g Kodein	0,01 g Kodein	0,01 g Kodein	0,01 g Kodein	—
12	10 ccm Camph. Etwas abgeschwächte Krämpfe	10 ccm Camph. Starke typische Krämpfe	10 ccm Camph. Starke typische Krämpfe	10 ccm Camph. Starke typische Krämpfe	10 ccm Camph. Starke typische Krämpfe	10 ccm Camph. Sehr starke typische Krämpfe

Alle unsere Versuche stehen in vollkommener Übereinstimmung mit den Daten der Pharmakologie, die sagt, daß Kodein in großen Mengen selbst ein Krampfgift ist. (Meyer und Gottlieb, Lehrbuch d. experim. Pharmakol. 1914, S. 39.)

Wir haben also keinen Anhaltspunkt dafür gefunden, daß Kodein allein oder in Kombination mit Bromnatrium bestimmte Krampfzentren beruhigen könne. Somit gewinnt die Auffassung an Wahrscheinlichkeit, daß Kodein bei unserem epileptischen Knaben durch Ruhigstellung der Affektzentren günstig gewirkt habe.

Die vorstehenden Untersuchungen an Kaninchen ergeben folgende Resultate:

1. Die Erlenmeyersche Mischung bewirkt intravenös schon in kleinsten Dosen heftige Krämpfe und Exitus letalis (Ammoniumwirkung).

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

2. Die Angriffspunkte für die krampfstillende Wirkung der Erlenmeyerschen Bromidmischung (BrNa, BrK, $BrNH_4$) sind mit denen des Bromnatriums nicht völlig identisch: a) Im akuten Versuch bei subcutaner Injektion werden bloß die Krampfzentren des Camphers in der Medulla oblongata geschützt, die Cocainzentren des Großhirns hingegen nicht. b) Bei chronischer Darreichung der Erlenmeyerschen Mischung per os werden die geprüften motorischen Zentren der Hirnrinde und der Medulla oblongata geschützt, die Pikrotoxinzentren des Rückenmarkes jedoch nicht. c) Ein hemmender Einfluß auf die sensiblen Neurone der Reflexbogen und auf die motorischen Nervenendigungen der Skelettmuskulatur fehlt bei der Erlenmeyerschen Mischung ebenso wie beim Bromnatrium.

3. Der Schutz der Erlenmeyerschen Mischung auf die Krampfzentren der Medulla oblongata ist quantitativ nicht größer als bei Bromnatrium.

4. Die Erlenmeyersche Mischung leistet also im Tierversuch weniger als Bromnatrium.

5. Kodein vermag die Tiere gegen keines der untersuchten Krampfgifte zu schützen, sondern wirkt eher krampfsteigernd. Der günstige Einfluß von Kodein und Bromnatrium bei manchen epileptischen Menschen ist daher wahrscheinlich auf die Beruhigung von Unlustaffekten (Angst, Schreck) zu beziehen.

Generated on 2019-10-04 22:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

(Aus der medizinischen Universitätsklinik Basel [Dir.: Prof. Dr. R. Stähelin].)

Das Verhalten des Herzens bei experimentellen Anämien.

Von

Dr. med. **P. Wolfer,**

ehem. Assistent der Klinik, Spezialarzt für innere Krankheiten in Zürich.

Mit 12 Textfiguren.

(Eingegangen am 6. Februar 1915.)

Die Frage nach der Reservekraft des Herzens, sowie nach der pathologisch-anatomischen Grundlage der Herzschwäche ist noch nicht restlos gelöst. Da diese Frage das größte Interesse des Klinikers, der die Funktionsfähigkeit und Kraft eines unter pathologischen Bedingungen stehenden Herzens eruieren möchte, beansprucht, ist sie von klinischer, experimenteller und pathologisch-anatomischer Seite des öfteren in Angriff genommen worden. Trotzdem sind die Ansichten noch nicht geklärt. Namentlich ist das funktionelle Verhalten des Herzens bei Affektionen des Gesamtorganismus, die nicht speziell die Aufmerksamkeit auf dasselbe lenken, weniger bekannt. Genauer erforscht sind die pathologisch-anatomischen Veränderungen.

Einleitend gebe ich ein kurzes Resumé der experimentellen Arbeiten. Diese ergeben:

Die Reservekraft des hypertrophischen Herzens ist im wesentlichen gleich wie die des normalen, frische Klappenfehler zeigen verminderte Reservekraft (Romberg und Hasenfeld, Wolfer). — Hunger vermindert die Herzkraft, hauptsächlich die des hypertrophischen (Eppinger und Knaffl). — Fettherztiere (Phosphor) zeigen keine Reduktion der Reservekraft — mit Ausnahme hochgradiger Vergiftungen — (Hasenfeld und Fenyvessy, Rothberger). — Das hypertrophische Herz neigt leichter zu Fettdegeneration, aber nur schwerste Verfettung führt zu Herzschädigung (Hasenfeld). Dem Nervenmechanismus (Vagus) kommt bei Dekompensationen eine gewisse Rolle zu (Bálint). — Infektionen schädigen in erster Linie die Vasomotoren und die Gefäße (Romberg).

Diese experimentellen Feststellungen haben eine eingehende Kritik erfahren und ist des öftern diskutiert worden, ob die Befunde der experimentellen Pathologie ohne weiteres auf den Menschen übertragbar sind. Klinisch stehen sich die Anschauungen von Krehl-Romberg (gleiche Reservekraft des hypertrophischen und des normalen Herzens)

Digitized by Google · Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

und Martius (verminderte Reservekraft) gegenüber. Im allgemeinen wird doch von den meisten Autoren dem hypertrophischen Herzen eine schlechtere Prognose gestellt (Gerhardt, Eichhorst, Strümpell, Krehl, Romberg, Moritz). Besonders Gerhardt macht darauf aufmerksam, daß das hypertrophische Herz eine gesteigerte Reservekraft haben müßte, die ihm doch zukommen sollte, da an ein solches Herz (Klappenfehlerherz) Körperarbeit und -anstrengung wesentlich höhere Anforderungen stelle. (Vgl. auch die aus den Rombergschen Zahlen deduzierten Schlüsse von Edens, der die Reservekraft des hypertrophischen Herzens kleiner berechnet als die des normalen, die Ausdauer größer und die Leistungsfähigkeit geringer.)

Die Hauptmomente zur Beurteilung des Insuffizienzherzens (Klappenfehlerherzen und andere) wurden nun auf die Beschaffenheit der muskulären Elemente verlegt und versucht, aus deren Veränderung retrograd die Insuffizienz zu erschließen. Diese Feststellungen knüpfen sich an die Arbeiten von Krehl, Romberg, Kelle, Stadler, Dehio, Letulle u. a.; es sind dies die Veränderungen des Myokards, die sich bei Myokarditis, Endokarditis, Infektionen, idiopathischen Herzhypertrophien, bei Dilatationen und bei Adipositas ergeben.

Als anatomisch wichtige Ursachen der Herzinsuffizienz kommen in erster Linie die Parenchymdegenerationen in Betracht (hyaline, körnige, fettige, Pigmentation, Vakuolen), welche nach ihrer Intensität und Lokalisation zu bewerten sind, sie werden bei den verschiedensten Affektionen gefunden. Häufig wurden Kernveränderungen gefunden, Anomalien der Form und der Färbbarkeit (Albrecht, Lange, Inada), ihre Bedeutung ist teilweise noch fraglich und berührt andere Probleme. Ferner kommen die zu Untergang der Muskelfasern und zu Schwielenbildung führenden Prozesse in Betracht, seien sie auf entzündlicher, sklerotischer oder thrombotischer Grundlage entstanden, sowie interstitielle Veränderung und solche des Seniums und der Ernährung. Die Fragmentatio cordis ist selten und inkonstant (Karcher, Streckeisen).

Trotz allen diesen Arbeiten ist eine volle Sicherheit der funktionellen Herzdiagnostik nicht erreicht, und nicht sämtliche Unbekannten aus der Gleichung, die die Herzinsuffizienz bildet, eliminiert. In vielen Fällen ist ein Rekurrieren auf funktionelle Erschöpfung und Erlahmung notwendig (Gerhardt, Romberg, Krehl, Kaufmann, Martius, v. Schrötter [Kongreß 1899]). Der Standpunkt, den abschließend 1914 Moritz einnimmt, diene zur Illustration: „In der Schlußfolgerung, daß die pathologische Anatomie mindestens für einen Teil der Fälle von Herzerlahmung die Erklärung schuldig bleibe, kommen fast alle neuen Autoren überein, nur über die Zahl der unbefriedigenden Antworten gehen die Ansichten auseinander“ (Krehl-Marchand).

Generated on 2019-10-04 22:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Diese Fälle, die einer pathologisch-anatomischen Grundlage entbehren, zwingen uns, auf Hypothesen zu rekurrieren und führen dazu, das Herz nicht als einziges losgelöstes Organ zu betrachten, sondern komplexe Faktoren (Alter, Ernährung, Konstitution, Zustand der Gefäße, mechanische Kreislaufsveränderungen, Contractilität, nervöse Einflüsse) in Berücksichtigung zu ziehen und den Unterschied von Herzen mit a priori vermindertem mechanischem Koeffizienten anzunehmen.

Von besonderer Bedeutung für meine Versuche sind das sog. „Fettherz" und das Herz bei Anämie, auf welche zwei Punkte ich deshalb noch gesondert eingehe. — Die experimentellen Befunde ergeben keine besondere Schädigung des Fettherzens, schon Welch (1888) fand normales Verhalten. Die chemische Analyse (Krehl) ergab keinen Zusammenhang zwischen Stärke des Fettgehaltes und Schwäche des Herzens, und ein Zusammenhang, der aus dem Vorhandensein von Fett (quantitativ) eine Herzinsuffizienz erschließen läßt, besteht nicht (Krehl, Romberg, Moritz). Durch Leyden sind die verschiedenen Formen des „Fettherzens" gesondert und ihre Zusammengehörigkeit mit der Adipositas universalis und mit anderen Herz- und Gefäßkrankheiten klargelegt worden. Ebenfalls noch nicht gelöst ist die Frage der autochthonen Entstehung des Fettes (Leick und Winkler), eine Frage, die die Verfettung auf die Unmöglichkeit der Muskelfibrillen zugeführtes Fett zu verarbeiten, hinschiebt. Ebenfalls verschieden äußern sich die Autoren über die klinische Bedeutung der Verfettung, für dieselbe haben sich ausgesprochen: Friedreich, Eichhorst, Rosenstein, Schrötter, zweifelnd äußern sich: Duschek, Strümpell, Fräntzel (Moritz). Daß natürlich hochgradige Fettmetamorphose durch Zerstörung der Muskelfasern und Ersatz derselben durch nicht contractiles Material, sowie durch Beengung und Ballast schädigt, ist ohne weiteres anzunehmen. Als Krankheit sui generis darf seit Romberg, Leyden usw. das „Fettherz" nicht mehr aufrechterhalten werden, da es sich doch meistens als Degenerationserscheinung bei anderen Herzaffektionen findet oder als Herzbeschwerden bei Fettleibigen seine Erklärung findet, zudem ist es als solches der direkten Diagnose nicht zugänglich.

Zum Schlusse wende ich mich noch den Herzstörungen bei der Anämie zu. Als Herzveränderungen bei Anämien finden wir Dilatationen angegeben, welche infolge häufiger Retraktion der Lungenränder und Hochstand des Zwerchfells verschieden und vorsichtig zu beurteilen sind. Der Blutdruck ist normal oder herabgesetzt, der Puls meist weich und beschleunigt. Gautier beschreibt in einigen Fällen Hypertrophie des Herzens bei Chlorose, bedingt durch Abnahme der funktionellen Leistungsfähigkeit des Herzmuskels, die normale Zirkulation bedeute für einen solchen Muskel erhöhte Arbeitsleistung, und deshalb

Generated on 2019-10-04 22:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

wird das Herz zur Hypertrophie und Dilatation geführt. Leube äußert sich skeptisch gegenüber einer Herzhypertrophie bei Anämie. Häufig findet man bei Anämischen akzidentelle Herz- und Gefäßgeräusche, welche auf verschiedene Weise erklärt werden (funktionell, muskuläre Insuffizienz, veränderte Wandspannung, geringer Aortendruck). Des ferneren ist bei Anämie das Spiel der Vasomotoren ein wechselndes. Daß bei Kachexien und Anämien eine Verschlechterung der Herzernährung vorhanden ist, liegt in der Natur der Affektion. Mohr fand das Schlagvolumen des Herzens gesteigert, und zwar beträgt die Steigerung etwa 20—30%, durch welchen „teleologischen Vorgang" der O-Mangel des anämischen Blutes bis zu einem gewissen Grade ausgeglichen wird. Nach Lazarus kommt bei posthämorrhagischer Anämie keine Verminderung der Blutmenge vor (ausgenommen bei hochgradigen Blutungen), bei Perniciosa ist sie meist stark herabgesetzt.

Über die pathologische Anatomie des Anämieherzens ist wenig bekannt, da kaum Anämien außer der Perniciosa zur Sektion kommen. Als wichtigster Befund ist bei ihr die fettige Degeneration der Organe, welche mehr oder weniger ausgedehnt sein kann, beschrieben, doch kann diese Veränderung am Herzen auch fehlen (Nägeli). Kraus gibt eine Zusammenstellung dieser Veränderungen, er fand bei 24 eigenen autoptisch gesicherten Fällen von perniziöser Anämie 22 mal Fettdegeneration, von 62 Fällen der Literatur waren alle mit Ausnahme von 5 verfettet. Über Herzveränderung bei Perniciosa gibt Kraus noch folgende interessante Zusammenstellung: I. von 47 eigenen Fällen 30 mal Herzdämpfung vergrößert, 7 mal Dilatation, 42 mal systolische und 8 mal diastolische Geräusche an der Spitze; II. von 82 Fällen der Literatur 29 mal mehr oder weniger Dilatation, 32 mal Herzdämpfung vergrößert. In den Fällen von Herzvergrößerung fand Kraus durch Perkussion und Röntgenuntersuchung eine Dilatation nach rechts und links, im Verlauf der Krankheit erweitert sich das Herz progressiv. Nach Lazarus ist die Fettdegeneration des Myokards fast in jedem Falle vorhanden, am stärksten ist sie in den Papillarmuskeln des linken Herzens, dann in denen des rechten, dann in Muskulatur des linken und rechten Ventrikels und in den Vorhöfen ausgesprochen. In vereinzelten Fällen wurde Verfettung vermißt (Litten, Müller, Stricker, Quincke, Laache). Das Herz im ganzen ist von normaler Größe oder etwas kleiner gefunden worden, zuweilen der rechte Ventrikel geringgradig erweitert. Geringe Hypertrophie beider Kammerwände erwähnt Eichhorst bei normalen Klappen.

Die Ursachen der Herzinsuffizienz sind also nicht immer und nicht nur in anatomischen Veränderungen zu suchen, sondern Vorgänge des pathologisch-physiologischen Geschehens sind zu berücksichtigen.

Nach diesen Erörterungen gehe ich zu meinen experimentellen

Digitized by Google Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Untersuchungen über. Ich stellte mir die Aufgabe, in einer größeren Versuchsreihe die Herzverhältnisse (funktionell und anatomisch) bei verschiedenen Graden und Arten von experimentellen Anämien zu prüfen. Ich war auf wenig bearbeitetem Gebiet, das erweist die Notiz von Krehl: „Auch chronisch allgemeine Anämien schädigen zweifellos oft das Herz, doch ist der Grund dafür noch nicht sicher bekannt, man muß sowohl an eine mangelhafte Ernährung des Muskels als auch an Degenerationen der Fasern denken." (Pathol. Physiol., S. 59.) Die Fragen, deren Beantwortung ich anstrebte, waren die: „**1.** Wie verhält sich das Herz bei experimentellen Anämien? **2.** Lassen sich bestimmte pathologisch-anatomische Veränderungen eruieren, welche mit der Herzkraft in Beziehung stehen? **3.** Welche Gewichtsverhältnisse finden wir bei anämischen Zuständen?"

Die Anämien wurden durch Entbluten, Injektion von salzsaurem Phenylhydrazin, Anilin, sowie durch Kombination dieser Methoden hervorgerufen und unterhalten. Weitere Beobachtungen wurden nicht gemacht. Ich beschränkte mich auf die systematische Feststellung des Hämoglobingehaltes und der Erythrocytenzahl, dieser wurde mit dem Hämometer nach Sahli, dessen Normalgehalt bei 80% liegt, bestimmt und jene in der Türkschen Zählkammer. Der normale Hämoglobingehalt bei Kaninchen schwankt zwischen 50—70%, die Erythrocyten um 4—5 Millionen.

Bei diesen anämischen Tieren nahm ich die Prüfung der Herzkraft nach schon publizierter Methode vor (Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **68**). Die Technik war kurz folgende: Rechte Carotis wird mit Einschaltung eines Hürthleschen Gummimanometers mit dem Kymographion verbunden (Flüssigkeit: Magn. sulf. 20%). Präparation des Arcus aortae und Ligatur desselben nach Abgang der Carot. sinistra unter Kontrolle des Blutdruckes. In kurzen Intervallen von je 5 Minuten wurde der Blutdruck aufgezeichnet. Während des Versuchs ständig Äthernarkose und künstliche Atmung. Versuchsdauer: 3 Stunden.

Von andern Autoren (Romberg und Hasenfeld) werden noch andere Methoden zur Prüfung der Reaktionsfähigkeit des Herzens angewandt, ich verwendete nur die Aortenunterbindung, die ich als stärkstes Kreislaufhindernis erachte. Die Herzwägung wurde nach der von mir (l. c.) modifizierten Methode vorgenommen.

Meine Untersuchung gliedert sich entsprechend der Art der Anämisierung in folgende Gruppen, von denen jede 10 Versuche umfaßt:

1. Normalversuche,
2. Anilinanämien,
3. Phenylhydrazinanämien,
4. Entblutungsanämien,
5. Kombinierte Anämien.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Gruppe I.

(Vgl. Fig. 1 und 2.)

Diese Gruppe umfaßt die Kontrollen bei normalen Tieren, diese Versuche wurden von mir schon früher mit genau derselben Technik

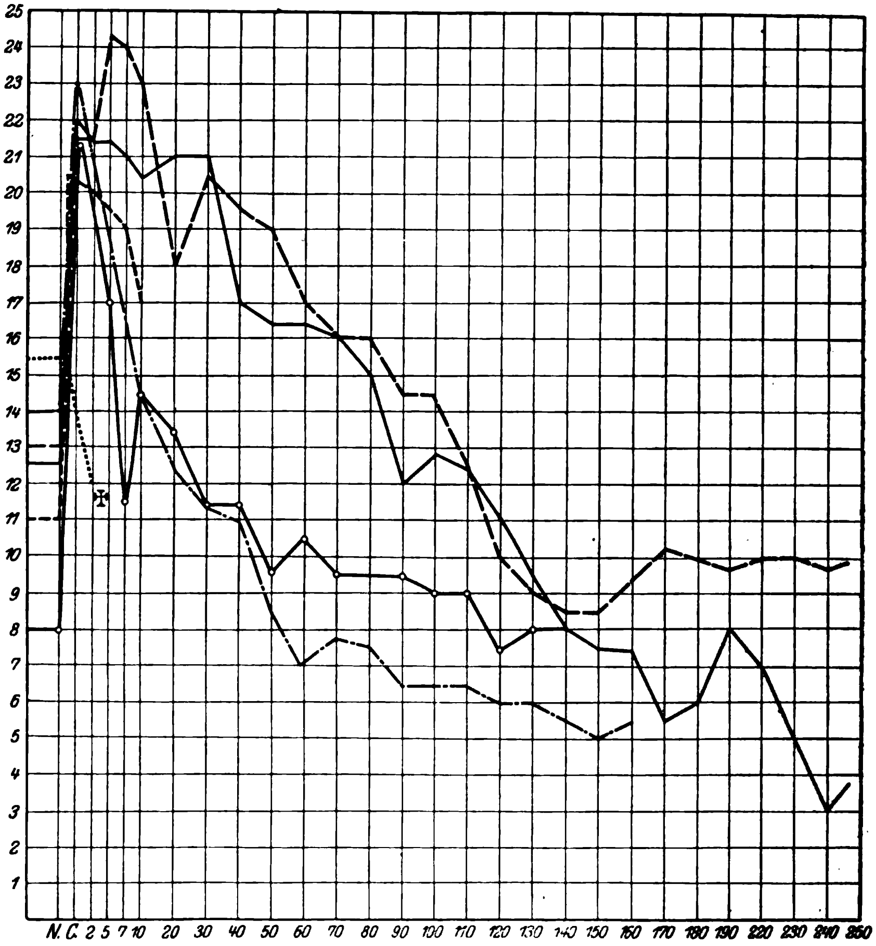


Fig. 1[1]). Normalversuche.

Versuch I
„ II
„ III
„ IV
„ V*)
„ VI
*) Verblutung.

ausgeführt (l. c.); ich konnte sie deshalb ohne weiteres als Vergleichsmaterial für diese pathologischen Gruppen verwenden. Ich zitiere nur

[1]) Sämtliche Kurven wurden in derselben Weise gewonnen, die Drucksteigerung absolut ohne Umrechnung in H_2O oder Quecksilber von der Normalstellung aus berechnet. Reduziert wurden sie auf ein Zeitintervall von 10 Minuten. N = Ausgangsstellung.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

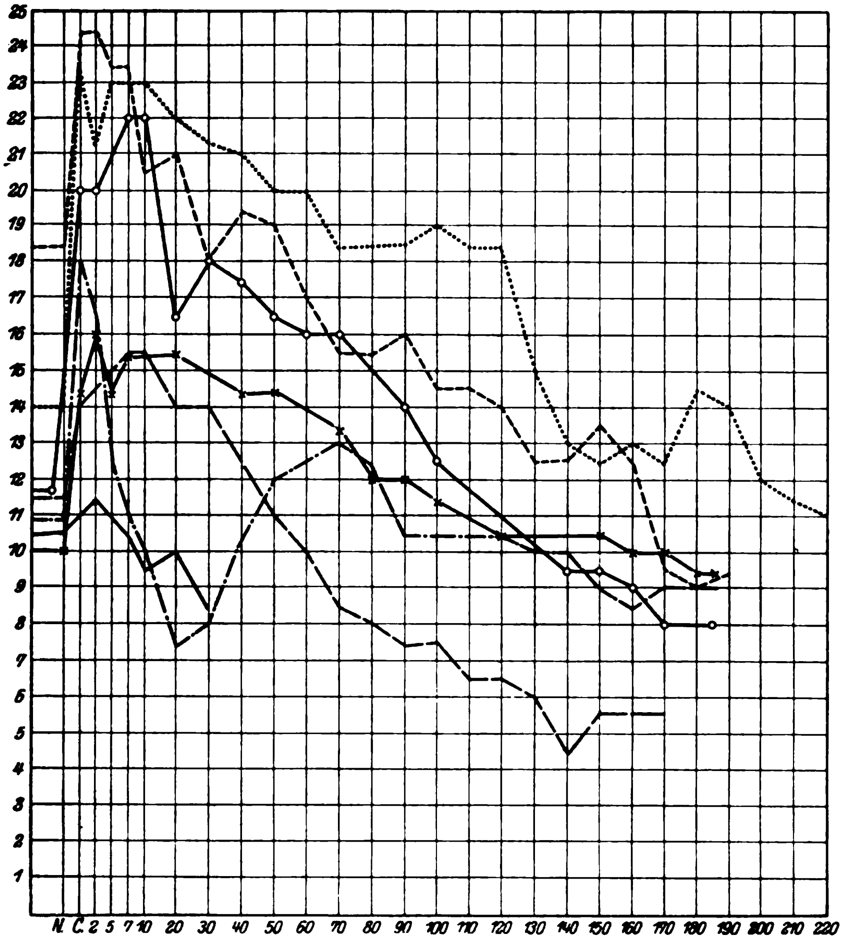


Fig. 2. Normalversuche.

Versuch VII†
„ VIII
„ IX
„ X
„ XI
„ XII
„ XIII

die wichtigsten Punkte und verweise in Detailfragen auf meine frühere Arbeit.

In bezug auf zeitlichen Ablauf zeigte sich:

1. daß das normale Herz trotz stärkster Inanspruchnahme befähigt ist, stundenlang weiter zu arbeiten und eine analysierbare Kurve zu liefern;
2. daß die diese Mehrbelastung nicht ertragenden Herzen einen kleinen Teil ausmachen (2 von 12);
3. daß es normale Herzen gibt, die kurze Zeit nach dieser Mehrbelastung des Kreislaufs ihre Tätigkeit einstellen.

Als Mittelwerte für die Drucksteigerung nach der Kompression ergaben sich 6,219 mm für die Systole, 1,56 für die Diastole (Fußpunkt), 4,73 mm für die Amplitude.

Generated on 2019-10-04 22:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

1. Sämtliche Versuche (mit 2 Ausnahmen) reagierten mit intensiver Drucksteigerung auf die Aortenkompression.
2. Eine Gesetzmäßigkeit in betreff Rückkehr zur normalen Druckhöhe oder in bezug auf den zeitlichen Ablauf konnte nicht gefunden werden.
3. Im Lauf des Versuches stellt sich der Druck auf niedere Werte ein und kann lange und regelmäßig so bestehen.
4. Sämtliche Kurven waren bei 180 Minuten oder bei ihrem Abbruch sehr deutlich, regelmäßig und schön, nur zwei Versuche gingen in sehr kurzer Zeit zu Ende.
5. Druckmaxima meist gleich oder kurz nach der Kompression erreicht.

Gruppe II.

(Vgl. Fig. 3 u. 4 und Tabelle XVI auf S. 339.)

Die beiden ersten pathologischen Gruppen umfassen Versuche mit den der Reihe des Antipyrins angehörenden Stoffen Anilin und salzsaurem Phenylhydrazin.

Anilin gehört zu den Blutgiften, welche Hämoglobin in Methämoglobin umwandeln, außerdem kommt es dabei zu Hämolyse, also zu direkter Zerstörung der Erythrocyten (Nägeli); nach Heinz beginnt die Methämoglobinbildung zuerst, die Veränderungen der Erythrocyten treten erst nach einer bestimmten Zeit auf; ferner wirkt Anilin nur bei chronischer Vergiftung.

Klinisch führt Nitrobenzolvergiftung zu Eingenommensein des Kopfes, Cyanose, Beängstigung, Atemnot, Bewußtseinstörung, Sopor.

Auch eine Anilinkachexie ist beschrieben (Kobert). Von Kobert und Friedstein wird die neurotoxische Komponente der Vergiftung — Reizung und Lähmung — betont. In betreff Detailfragen verweise ich auch für die andern Gruppen auf die Handbücher (Heinz, Kobert, Nägeli).

Nach Massini können am Herzen und an den Gefäßen bei Nitrobenzolvergiftungen Störungen auftreten, sie bestehen in akuter Herzdilatation, Galopprhythmus und Blutdrucksenkung. Nach demselben Autor treten Anämien auf, bei welchen, wie im Tierexperiment, das Auftreten des embryonalen Bluttypus beobachtet werden konnte. Galopprhythmus konnte Massini auch in einem Fall von Anilinvergiftung nachweisen, der, da er leicht war, zu keinen abnormen Veränderungen des Blutbildes führte und der auch keine Abnormität des Orthodiagramms aufwies.

Zur Anämisierung verwandte ich Anilinöl subcutan. Als Anämisierungsbeispiele führe ich folgende zwei Versuche an, die Resultate der andern sind gekürzt wiedergegeben (Tab. I).

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle I.

Versuch I.

1980	3. XII.	50%	4 360 000	
	5. XII.	50%	4 224 000	
	7. XII.	45%	3 960 000	
	10. XII.	47%	4 472 000	
	11. XII.			0,3 Anilinöl
	12. XII.	47%	4 080 000	0,3 „
	13. XII.	38%	3 912 000	0,3 „
	14. XII.	33%	3 712 000	0,3 „
	15. XII.			0,3 „
	16. XII.	20%		0,3 „
1770	17. XII.	14%	2 176 000	

Versuch X.

	17. I.	54%	4 568 000	
	19. I.	54%	4 608 000	
	21. I.	59%	5 352 000	0,3 Anilinöl
	22. I.			0,3 „
	23. I.	55%	4 832 000	0,3 „
	24. I.			0,3 „
	25. I.	48%	4 560 000	0,5 „
	28. I.	45%	3 656 000	0,5 „
	29. I.	48%	3 992 000	0,5 „
	31. I.	45%	4 224 000	1,0 „
	2. II.	37%	3 712 000	1,0 „
	4. II.	36%	3 672 000	1,0 „
	6. II.	33%	2 984 000	1.0 „
	8. II.	30%	2 696 000	1,0 „
	10. II.	40%	2 568 000	1,0 „
	12. II.	40%	3 280 000	1,5 „
	13. II.	39%	3 440 000	
		Pause		
3390	5. VI.	50%	4 432 000	1,0 Anilinöl
	7. VI.	42%	2 160 000	1,0 „
	9. VI.	30%	2 520 000	1,0 „
	10. VI.	20%	2 280 000	
	11. VI.	—	—	0,75 „
	12. VI.	23%	1 368 000	1,0 „
		nachmittags		
3000		18%	1 352 000	

Die Versuche zeigen, daß durch fortgesetzte Anilininjektionen — chronische Vergiftung — eine Anämie erzeugt werden kann, doch erfordert die Ausbildung derselben eine gewisse Zeit und die ersten Injektionen führen meist zu keiner wesentlichen Anämie. Interessant ist Versuch X, dort wurde in der ersten Periode eine Anämie nicht erreicht, der Versuch deshalb abgebrochen und 3 Monate später — nach völliger Restitution des Blutbildes — mit positivem Resultat wiederholt. Die Dosierung wurde verschieden gewählt, zur Erzielung eines Effektes waren 0,5—1,0 p. D. notwendig, mit entsprechender Vorsicht bei tiefen Werten. Die Tatsache, daß das Anilin jedenfalls nicht nur auf das Blut, sondern auch auf das Nervensystem wirkt, machte die Steigerung der Anämien unter 20% schwierig, da in diesen Tiefen häufig geringe Dosen schlecht ertragen wurden und Exitus bei Reininjektion erfolgte. Wurde nicht behandelt, erholten sich die Tiere sehr rasch, deshalb mußten die mit einem Hämoglobingehalt von etwa

Generated on 2019-10-04 22:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

20% ausgewählt werden. Tabelle II gibt Auskunft über den Grad und die Dauer der Anämie.

Tabelle II.

	Gewichts-abnahme	Dauer der Anämie	Grad der Anämie	Hypertrophie	Versuchsdauer
I.	210	4 Tage	14%	+	175′ †
II.	200	5 „	26%		180′ †
III.	210	12 „	25%		165′ †
IV.	250	21 „	20%		150′ †
V.	510	5 „	14%		145′ †
VI	300	8 „	22%		115′ †
VII.	+ 70	13 „	23%		hält aus
VIII.	350	28 „	unter 10%		170′ †
IX.	+100	7 „	19%		145′ †
X.	390	2 mal im Vers.	18%		hält aus

Bei diesen Anämietieren wurde der Herzversuch vorgenommen. In einem Fall V wurde die linke Carotis zur Registrierung verwendet (Gewichtsverhältnisse vgl. Tab. XVI).

Ich lasse die nach der Kompression eintretenden Drucksteigerungen (um Millimeter absolut) in Tabelle III folgen:

Tabelle III.

	Systolisch Höhe des Gipfelpunktes	Diastolisch Höhe des Fußpunktes	Amplitude
I.	10	6	4
II.	5,5	2,5	3
III.	8,5	7,5	1
IV.	8	7	1
V.	10,5	12	−1,5
VI.	7	5	2
VII.	5,5	3,5	2
VIII.	4	1	3
IX.	4,5	6,5	−2
X.	9	5,5	3,5
Mittelwert .	7,25	5,65	1,6
Normal . .	6,2	1,56	4,73

In deutlicher Weise zeigt diese Reihe in bezug auf die Normalen, daß die systolische Kraft keineswegs geringer ist, im Gegenteil läßt das Gros der Versuche eine Steigerung des systolischen Höhepunktes erkennen und auch der Mittelwert übersteigt den des Normalen. Im Gegensatz dazu steht die diastolische Erhebung, die im Einzelversuch

Generated on 2019-10-04 22:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

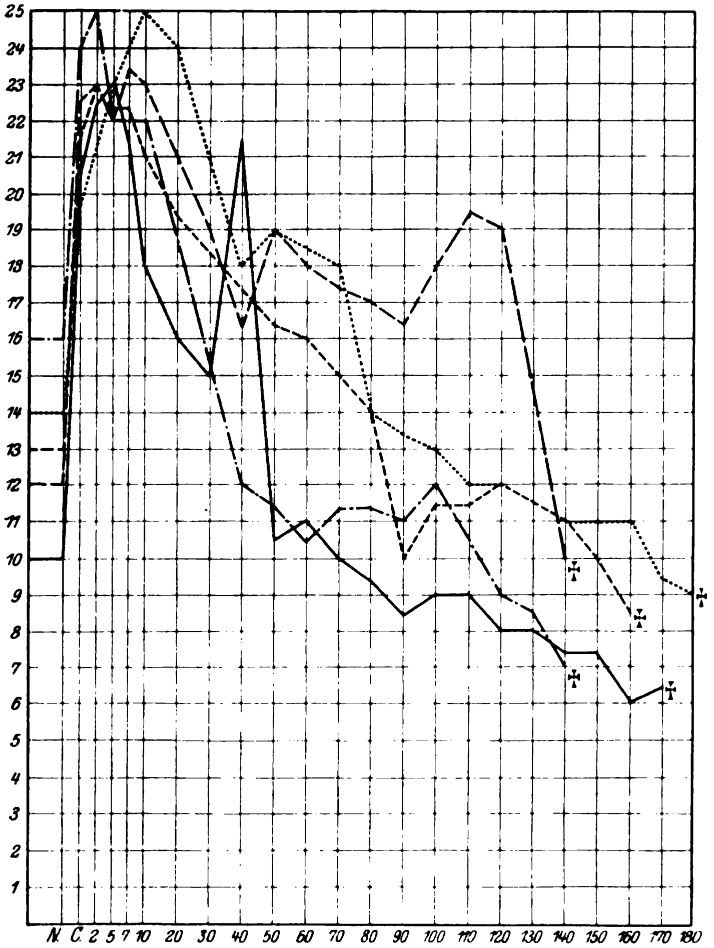


Fig. 3. Anilin.

Versuch I †
„ II †
„ III †
„ IV †
„ V †

wie im ganzen den Normalwert übersteigt, wir sehen sogar das eigentümliche Verhalten, daß der diastolische Anstieg den systolischen überragt (V. und IX.). Konform mit diesem Verhalten ist die Amplitude, die weit hinter dem Anstieg der Normalen zurückbleibt, sich nur in geringem Grade vergrößert und in 2 Fällen sogar verkleinert. Diese von den Normalversuchen und auch von Versuchen bei Herzhypertrophien verschiedenen Ergebnisse werden später zu berücksichtigen sein. Im wesentlichen kommt es darauf an, die zeitlichen Verhältnisse des Druckablaufs zu beobachten. Als Illustration führe ich die Tabelle IV an, die uns nebst den maximalen Druckwerten deren Rückkehr zu den Ausgangswerten und deren Verhalten nach dreistündiger Kompression zeigt:

Generated on 2019-10-04 22:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Tabelle IV.

	Höchster Druck				Ausgangsdruck erreicht nach Minuten		Verhalten bei 180 Minuten
	systolischer		diastolischer				
	Maximum nach Minuten	Maximum beträgt mm	Maximum nach Minuten	Maximum beträgt mm	systol.	diastol.	
I.	5	23	7	17	70	85	175′ †
II.	10	25	10	18	80	80	†, Kurve schwach, große Pausen, lange Wellen
III.	2	23	2	19,5	80	85	165′ †
IV.	2	25	2	17	30	40	150′ †
V.	7	23,5	5	17	140	140	145′ †
VI.	sofort	22,5	sofort	18.5	20	15	115′ †
VII.	sofort	21	sofort	15.5	25	20	schöne Kurve
VIII.	55	22	55	12,5	170	150	170′ †
IX.	7	26	10	20,5	110	125	145′ †
X.	2	26	2	13,5	25	160	Kurve regelmäßig
Mittel		23.7		16.9			
Normal		19.9		13,3			

Der Ausgangsdruck zeigt gleiche Höhe wie der normale, beide sind zwischen 10—15 mm. Nach Kompression tritt in der Systolenkurve keine wesentliche Änderung ein, der Abfall ist konform und für jeden Anilinversuch kann ein entsprechender Normalversuch gefunden werden. Den systolischen Maximalwert erreichen sie etwas später, selten gleich nach der Kompression, im ganzen ist er höher als der normale, immer über 20 mm. Ihren diastolischen Maximalwert erreichen sie meistens nach der Kompression und er ist ebenfalls höher als der normale. Die Rückkehr zu den Ausgangswerten zeigt, mit Ausnahme einer Verzögerung der diastolischen Werte, keinen Unterschied.

Andere Punkte ergeben sich im zeitlichen Ablauf. Zwei der Normalversuche kamen rasch ad finem, die andern ertrugen die Kompression bis 180′. Sämtliche Anilinversuche konnten bis 100′ ausgedehnt werden, dann aber zeigte sich, daß bis 180′ 8 Anilintiere unter Fallen des systolischen Druckes ad exitum kamen. In einem Fall (II) war aus der schwachen, langsamen und irregulären Kurve zu erschließen, daß das Herz an der Grenze seiner Leistungsfähigkeit angekommen war.

Das Resumé ergibt:

1. Ziemlich normale Ausgangspunkte.
2. Etwas gesteigerte systolische Maximalerhebung.
3. Stärkeren Anstieg des Fußpunktes, geringeren der Amplitude.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

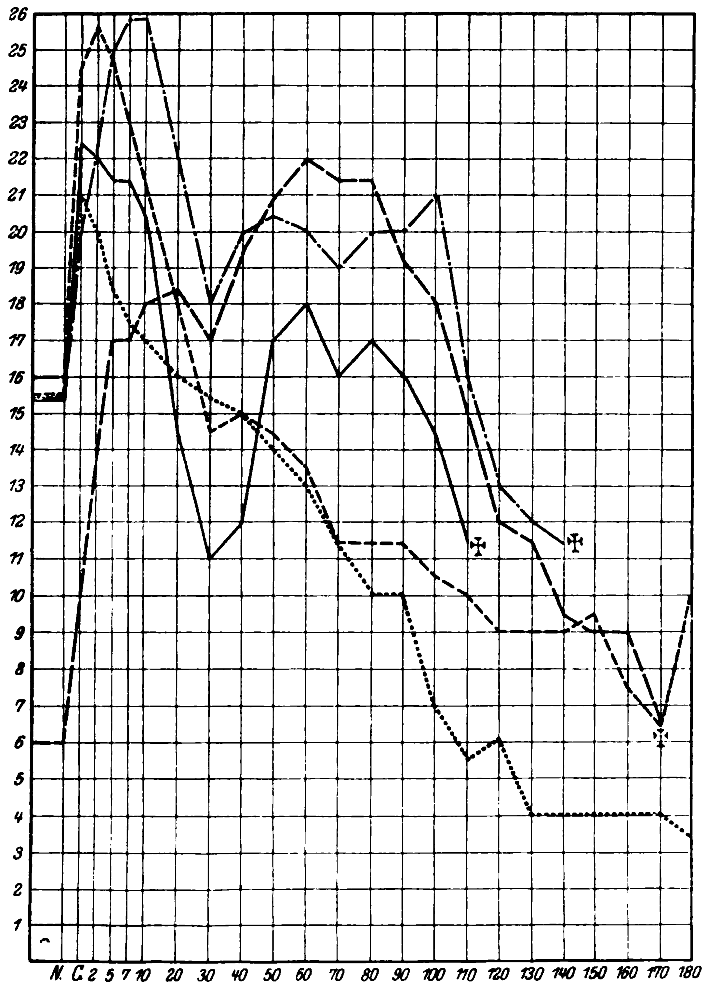


Fig. 4. Anilin.

Versuch VI †
„ VII
„ VIII †
„ IX †
„ X

4. Normale Rückkehr zu den Ausgangswerten.
5. In keinem Fall raschen Exitus, in 8 Fällen Exitus zwischen 100 bis 180 Min.
6. Maximaldruck selten gleich nach der Kompression erreicht.

Die Kurvenbilder zeigen:

I. Bei 2′ und 5′ arhythmisch, dann regelmäßig, bei 145′ Alternans der unter zunehmender Schwäche verschwindet.

II. Nach Kompression Andeutung von Bigemini. 2′, 2′ 7′ bigeminusähnliche dikrote Welle, von 160′ an länger werdende Pausen, Druckabfall.

Generated on 2019-10-04 22:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

III. Nach Kompression einzelne Extrasystolen. Bei 165′ Sinken und lange Pausen.
IV. Immer regelmäßig. Bei 135′ Alternans. Von 145′ an arhythmisch und Absinken.
V. Von 10′ an regelmäßig, nach Kompression einzelne Extrasystolen. Bei 140′ Absinken.
VI. Nach Kompression einzelne Extrasystolen. Bei 2′ dikrot, sonst regelmäßig. Bei 140′ Absinken.
VII. Immer regelmäßig.
VIII. Immer regelmäßig.
IX. Immer regelmäßig.
X. Nach Kompression einzelne Extrasystolen, sonst immer regelmäßig.

Gruppe III.

(Vgl. Fig. 5 u. 6 und Tabelle XVII auf S. 340.)

„Phenylhydrazin $C_6H_5NHNH_2$ ist eines der gefährlichsten Blutgifte, es tötet schon in kleinen Dosen. Das Blutbild zeigt neben Schrumpfung der Erythrocyten Körnchenbildung derselben. Die durch Phenylhydrazin geschädigten Blutkörperchen (und zwar werden alle Blutscheiben verändert) gehen sämtlich zugrunde. Die abgestorbenen Erythrocyten werden aus dem Kreislauf entfernt; und zwar erfolgt diese Elimination sehr rasch: in 4 Tagen ist die Hauptmasse der veränderten Blutkörperchen aus dem strömenden Blut verschwunden. Die Zahl der Roten kann bis auf 1 Million im cmm sinken, ohne daß das Leben erlischt" (Heinz).

Ich führe ein Beispiel eines solchen Anämisierungsversuches in Tabelle V an. Die Applikation des salzsauren Phenylhydrazins erfolgte subcutan.

Tabelle V. Versuch VII.

1740	12. III.	52%	5944000	0,1 salzsaures Phenylhydrazin
	15. III.	13%	1896000	
	17. III.	21%	1704000	
	22. III.	43%	4328000	0,1 „ „
	26. III.	12%	832000	
	30. III.	30%	2208000	0,1 „ „
	1. IV.	35%	3078000	0,1 „ „
	3. IV.	12%	1168000	
	7. IV.	20%	1992000	0.1 „ „
1620	9. IV.	unter 10%	888000	

Daß eine Anämie erreicht wurde, zeigt folgende Zusammenfassung. Wie bei der ersten Gruppe, so gehen sie auch hier mit einem Gewichts-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

verluste einher. Bemerkenswert ist ferner die von anderen Autoren schon festgestellte rasche Erholung (Itami). (Siehe Tabelle VI.)

Tabelle VI.

	Gewichtsabnahme	Dauer der Anämie	Grad der Anämie	Hypertrophie	Versuchsdauer
I.	—	9 Tage	34%	vorhanden	hält aus
II.	750	7 „	11%		„ „
III.	1000	11 „	25%		„ „
IV.	150	11 „	14%		„ „
V.	420	3 „	kaum 10%		110′ †
VI.	270	32 „	13%		hält aus
VII.	120	28 „	unter 10%	vorhanden	130′ †
VIII.	340	10 „	20%		hält aus
IX.	500	52 „	13%		„
X.	850	54 „	10%		125′ †

Es folgen in Tabelle VII die Drucksteigerungen nach der Kompression um Millimeter.

Tabelle VII.

	Systole: Höhe des Gipfelpunktes	Diastole: Höhe des Fußpunktes	Amplitude
I.	11	6,5	4,5
II.	7,5	4.5	3
III.	7	1,5	5,5
IV.	6	7	—1
V.	9	9	0
VI.	4	2	2
VII.	—	—	—
VIII.	13	6	7
IX.	14	11	3
X.	4	6	—2
Mittel	8,4	6	2,4
Normal	6,2	1,56	4,73

Auch hier finden wir nach der Kompression gegenüber dem Normalen veränderte Werte, der Systolen- und Diastolenwert ist gesteigert, die Amplitude verkleinert. Gegenüber den Normalversuchen zeigen die Systolenkurven einen stärkeren Anstieg, teilweise ein längeres Hochbleiben und im ganzen einen bedeutend steileren Abfall der nicht hoch bleibenden Versuche. Die Detailübersicht ergibt sich aus den Kurvenbildern.

Generated on 2019-10-04 22:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Versuch V, ergibt nach ziemlich schöner Kurve bei 110′ Exitus.

Versuch VII, infolge Fehler am Apparat konnte erst von 55′ an eine schöne Kurve erhalten werden, bei 130′ erfolgte Exitus.

Versuch X, zeigt relativ späten und nicht sehr hohen Anstieg, bei 105′ treten lange Herzpausen ein und unter Zunahme derselben, verbunden mit Sinken der systolischen Welle bei 125′ Exitus.

Ich registriere in Tabelle VIII das Verhalten der Einzelversuche:

Tabelle VIII.

	Höchster Druck				Ausgangsdruck erreicht nach Minuten		Verhalten bei 180 Minuten
	systolischer		diastolischer				
	Maximum nach Minuten	Maximum beträgt mm	Maximum nach Minuten	Maximum beträgt mm	systol.	diastol.	
I.	2	27	2	19,5	130	100	schöne Kurve, Alternans
II.	2	23,5	5	17	45	45	deutliche Kurve
III.	10	25,5	35	17	180	90	„ „
IV.	20	17,5	35	11	115	185	„ „
V.	sofort	20,5	C.	17	90	75	110′ †
VI.	sofort	24	C.	19	40	2	deutliche Kurve
VII.	—	—	—	—	—	—	130′ †
VIII.	sofort	25	C.	16	70	60	deutliche Kurve
IX.	sofort	25	10	20	75	115	deutl. systol. Erheb. sehr lange Pausen
X.	2	23,5	2	16,5	55	55	125′ †
Mittel		23,9		17			
Normal		19,9		13,3			

In ihren Maximalwerten sind Systole und Diastole gleichsinnig höher als die normalen, es zeigt sich so, daß die anfänglich beobachteten Unterschiede der Amplitude bei Maximalwerten sich ausgleichen.

Wie bei den andern Versuchen (Gruppe I und II) fällt das individuell verschiedene Verhalten der einzelnen Kurven auf, prinzipielle Momente, mit Ausnahme des etwas steileren Abfalls, lassen sich nicht eruieren.

Das Resumé ergibt:

1. Normale Ausgangswerte.
2. Gesteigerte systolische Maximalerhebung,
3 Stärkeren Anstieg des Fußpunktes, geringeren der Amplitude.
4. Steileren Abfall einzelner Kurven, etwa normale Rückkehr zu den Ausgangswerten.
5. In keinem Fall raschen Exitus, in 3 Fällen Exitus zwischen 100 bis 180′ Min., in einem Fall (IX) bei 180′ längere Herzpausen.

Generated on 2019-10-04 22:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

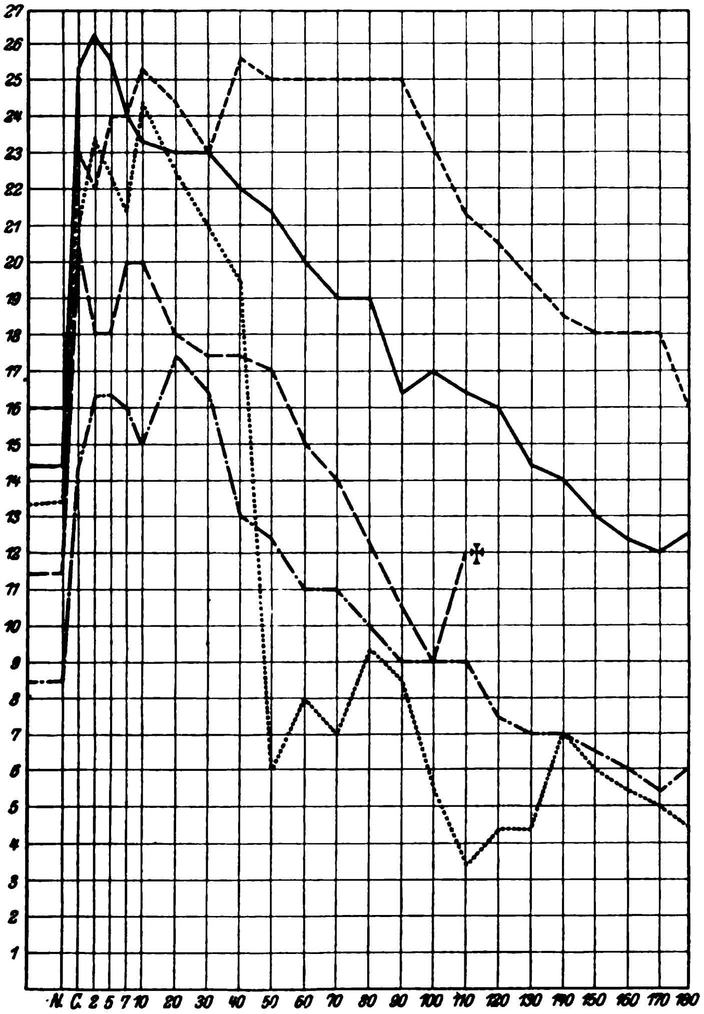


Fig. 5. Phenylhydrazin.

Versuch I
„ II
„ III
„ IV
„ V †

Als Ergänzung lasse ich den Kommentar der Kurven folgen:

I. Immer regelmäßig, bei 5′ regelmäßige Bigeminie, ebenfalls bei 7′ und 10′, bei 180′ einzelne Extrasystolen.

II. Nach Kompression dikrote Welle, ebenfalls bei 2′, aber regelmäßig 7—20′ arhythmisch. Ziemlich häufig Extrasystolen im spätern Verlauf.

III. Dikrotie nach Kompression, 2—10′ Extrasystolen. Bi- und Trigeminie, 15′ dikrot. Von 30′ an regelmäßig.

IV. Nach Kompression 2 Extrasystolen, 2′, 5′, 7′, 10′, dikrote Welle.

Generated on 2019-10-04 22:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

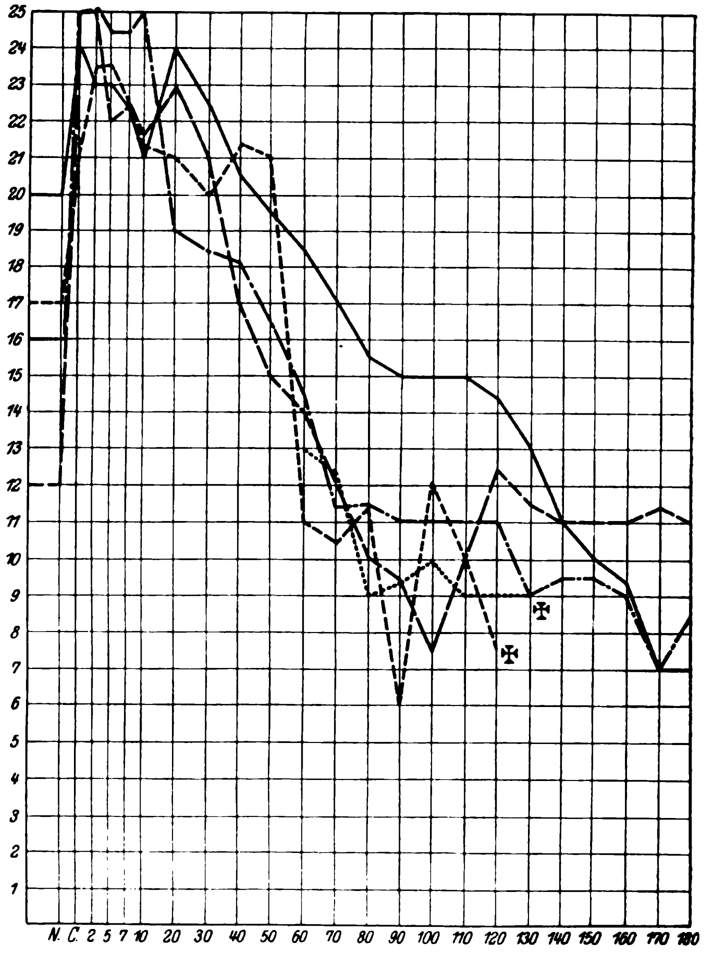


Fig. 6. Phenylhydrazin.

Versuch VI
„ VII †
„ VIII
„ IX
„ X †

V. Regelmäßig von 90′ an inäqual.

VI. Nach Kompression bigeminusähnliche regelmäßige dikrote Welle, sonst Kurve regelmäßig.

VII. Stellenweise inäqual, sonst ohne Besonderheiten.

VIII. Bei 2′ Extrasystolen. 7—25′ stärkere dikrote Welle, sonst ohne Besonderheiten.

IX. Nach Kompression eine Extrasystole, ebenfalls bei 2′ und 5′, sonst ohne Besonderheiten.

X. Nach Kompression seltene Extrasystole. 2′, 5′, 7′, dikrote Zacke. gegen Schluß größere Pausen.

Generated on 2019-10-04 22:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Gruppe IV.

(Vgl. Fig. 7 u. 8 und Tabelle XVIII auf S. 341.)

Bei dieser Gruppe wurde die einfachste Methode eine Anämie zu erzeugen, angewandt, nämlich der Blutentzug. Es ist dies die posthämorrhagische akute und chronische Anämie, die sich im Experiment gut imitieren läßt. Ihre Entwicklung ist an einen einmaligen oder mehrmaligen Blutverlust gebunden, wobei der Ort der Hämorrhagie ohne Bedeutung ist. Es können enorm hochgradige Anämien durch länger dauernde Blutverluste entstehen (Grawitz bis 400 000 Erythrocyten). Typisch für sie — als Reiz auf das Knochenmark — ist eine Leukocytose, Herabsetzung des Färbeindex, langsame Regeneration.

Bei meinen Versuchen erzeugte ich eine chronische und akute Anämie, das Resultat war ein verschiedenes, nur wenige konnten unter 30% Hämoglobin gebracht werden. Die Blutentnahme erfolgte aus dem Ohr, manchmal auch aus Femoralis und Carotis.

Als Beispiele führe ich in Tabelle IX an:

Tabelle IX.

Versuch III.

3300	4. III.	50%	4680000	35 ccm Blut
	6. III.	35%	3704000	20 „ „
	7. III.			25 „ „
	9. III.	22%	2522000	
	13. III.	22%	2208000	
	14. III.			13 „ „
2690	nachm.	18%	2600000	

Versuch V.

2650	15. IV.	44%	4960000	60 ccm Blut
2520	16. IV.	27%	2120000	

In sämtlichen Versuchen wurde eine Anämie erreicht, ihre Dauer ist, wie sich der Tabelle X entnehmen läßt, sehr verschieden.

Tabelle X.

	Gewichtsabnahme	Dauer der Anämie	Grad der Anämie	Hypertrophie	Versuchsdauer
I.	700	18 Tage	22%	vorhanden	†
II.	550	20 „	14%		†
III.	610	8 „	18%		†
IV.	130	1 „	27%		hält aus
V.	320	11 „	13%		hält aus
VI.	85	1 „	34%		hält aus
VII.	100	1/2 „	39%		†
VIII.	50	39 „	35%		hält aus
IX.	40	25 „	32%		hält aus
X.	625	46 „	32%		†

Generated on 2019-10-04 22:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Ich lasse in Tabelle XI und XII die entsprechenden Drucksteigerungen nach der Kompression folgen.

Tabelle XI.

	systolisch: Höhe des Gipfelpunktes	diastolisch: Höhe des Fußpunktes	Amplitude
I.	8,5	6,5	2
II.	7,5	6	1,5
III.	7,5	7	0,5
IV.	6	9	−3
V.	10	8	2
VI.	7	8	−1
VII.	5,5	3	2,5
VIII.	3	−1	4
IX.	3,5	3,5	0
X.	5,5	6,5	−1
Mittel	6,4	5,6	0,75
Normal	6,2	1,56	4,73

Tabelle XII.

	Höchster Druck				Ausgangsdruck erreicht nach Minuten		Verhalten bei 180 Minuten
	systolischer		diastolischer				
	Maximum nach Minuten	Maximum beträgt mm	Maximum nach Minuten	Maximum beträgt mm	systol.	diastol.	
I.	sofort	17,5	sofort	10	165	—	†, ganz kl. Kurve, lange Pausen
II.	5	22	5	17,5	80	—	175′ †
III.	sofort	25	sofort	17,5	55	99	†, kaum noch Schwankungen
IV.	40	19	sofort	11,5	75	—	deutliche Kurve
V.	sofort	24	sofort	16	nicht erreicht		„ „
VI	2	27	5	17,5	30	85	„ „
VII.	10	13	10	9	35	30	vereinzelte Zukkungen, †
VIII.	sofort	18	25	16	30	35	deutliche Kurve
IX.	5	17	5	15	125	170	„ „
X.	5	15,5	5	12	120	120	150′ †
Mittel		19,8		14,2			
Normal		19,9		13,3			

Mit Ausnahme von zwei Kurven zeigen sie dasselbe Verhalten wie die Normalen. Die eine (VI) zeigt einen sehr beträchtlichen Anstieg

Digitized by Google Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

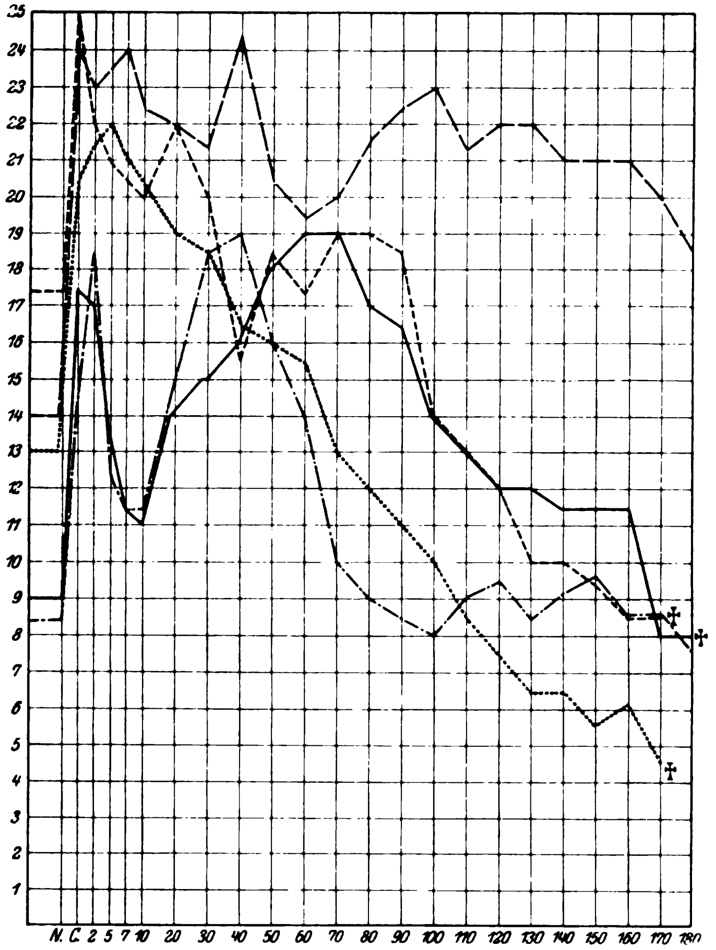


Fig. 7. Entblutungsanämien.

————	Versuch	I †
··········	„	II †
- - - - - -	„	III †
—·—·—	„	IV
— — —	„	V

und entsprechend steilen Abfall, die andere (V) ein langes Hochbleiben nach sehr starkem Anstieg.

Die Resultate sind:

1. Normale Ausgangswerte.
2. Steigerung nach Kompression wie beim Normalen.
3. Stärkerer Anstieg des Fußpunktes (Diastole) und geringerer der Amplitude. Diese erfährt nach der Kompression eine ganz minimale Steigerung, sie ist etwa 6 mal kleiner als beim Normalen und in drei Fällen sogar verkleinert.
4. Rückkehr zu den Ausgangswerten schwankend.
5. In keinem Falle rascher Exitus, in 5 Fällen zwischen 100—180′. — In 3 Fällen waren die Blutdruckschwankungen und die systo-

Generated on 2019-10-04 22:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

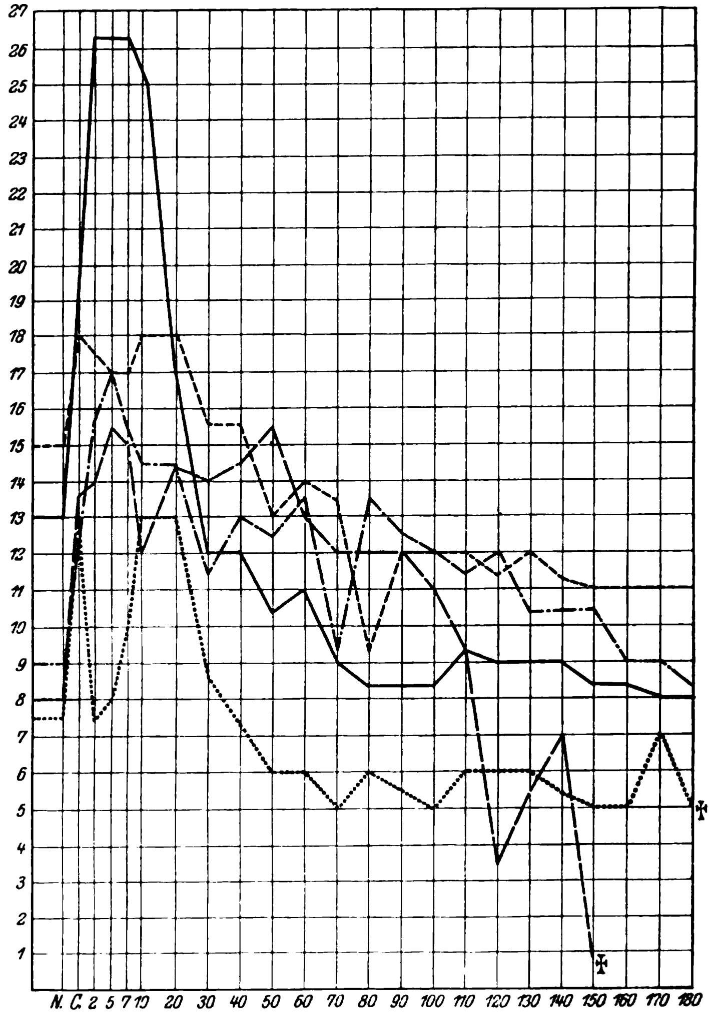


Fig. 8. Entblutungsanämien.

Versuch VI
„ VII †
„ VIII
„ IX
„ X †

lischen Erhebungen so klein, die Pausen so groß, daß man von Exitus zu sprechen berechtigt ist.

6. **Maximum ist meistens bald nach der Kompression erreicht.**

Die Kurven zeigen folgende Eigenschaften:

I. Bei 2′ Bigeminus, sonst Kurve regelmäßig. Von 120′ an sukzessive Kraft der Systole abnehmend. Verlängerung der Pausen.

II. Bei 2′ Bigeminus. Gegen Schluß inäqual werdend, längere Pausen, teilweise Alternans. Systole abnehmend.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

III. Bei Kompression einzelne unruhige Schläge. 20′ und 25′ stärkere dikrote Zacke. 95′ Extrasystole. 100′ einzelne Bigemini. Nach 175′ rasches Sinken unter Inäqualwerden.

IV. Nur Respirationsschwankungen.

V. Nach Kompression Bigeminus, sonst ohne Besonderheiten.

VI. Immer regelmäßig.

VII. Von 50′ an schwächer werdend. Extrasystole, häufig Alternans.

VIII. Nach Kompression Extrasystole, später von 2′ an immer regelmäßig. Kleine, aber immer deutliche Kurve.

IX. Immer regelmäßig.

X. Zuerst nach Kompression Extrasystole, dann regelmäßig. Von 60′ an absinkend unter Pausenverlängerung.

Gruppe V.

(Vgl. Fig. 9 u. 10 und Tabelle XIX auf S. 342.)

In einer letzten Gruppe erzeugte ich durch Applikation verschiedener Blutgifte oder durch Kombination von Entblutung mit Phenylhydrazininjektionen Anämien. Den Effekt zeigt die Tabelle XIII.

Tabelle XIII.

	Gewichts-verluste	Dauer der Anämie	Grad der Anämie	Hyper-trophie	Modus der Anämie
I.	440	6 Tage	28 %		Sapotoxin tägl. 0,002 intravenös
II.	380	5 „	10 %		Toluylendiamin u. Phenylhydrazin
III.	200	18 „	20 %	vorhanden	Sapotoxin, Toluylendiamin und Phenylhydrazin
IV.	270	8 „	15 %		Blutentnahme und Phenylhydrazin
V.	250	9 „	unter 10 %		do.
VI.	330	11 „	20 %		do.
VII.	450	16 „	17 %		do.
VIII.	470	17 „	13 %		do.
IX.	200	18 „	17 %		do.
X.	220	17 „	13 %		do.

Die Druckveränderungen nach der Kompression zeigen die Tabellen XIV und XV.

Generated on 2019-10-04 22:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Tabelle XIV.

	Systolisch: Höhe des Gipfelpunktes	Diastolisch: Höhe des Fußpunktes	Amplitude
I.	4	2	2
II.	6	3,5	2,5
III.	5	2	3
IV.	8	7,5	0,5
V.	6	5	1
VI.	0,5	2	−1,5
VII.	8,5	6	2,5
VIII.	7	7	0
IX.	9	2	7
X.	4	2	2
Mittel	5,8	3,9	1,9
Normal	6,2	1,56	4,7

Tabelle XV.

	Höchster Druck				Ausgangsdruck erreicht nach Minuten		Verhalten bei 180 Minuten
	systolischer		diastolischer				
	Maximum nach Minuten	Maximum beträgt mm	Maximum nach Minuten	Maximum beträgt mm	systol.	diastol.	
I.	25	20,5	25	15	80	105	deutliche, doch schwache Kurve, längere Pausen
II.	15	14,5	15	9	—	—	25′ †
III.	20	16,5	35	12	65	70	90′ †
IV.	2	19	2	13	95	95	Exitus 180
V.	sofort	21	sofort	14	25	40	145′ †
VI.	45	18,5	35	16	nicht	erreicht	deutliche Kurve
VII.	10	24	10	16	110	140	„ „
VIII.	2	25	2	20	30	45	115′ †
IX.	sofort	19	55	8,5	40	90	145′ †
X.	20	23	45	14,5	145	150	deutliche Kurve
Mittel		20,1		13,8			
Normal		19,9		13,3			

Die Kurven zeigen teilweise einen etwas rascheren und steileren Abfall als die Normalen. In einem Fall rascher Exitus bei relativem Hochbleiben der Kurve (II).

Die Schlüsse sind folgende:

1. Etwas geringere Ausgangswerte.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:19 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

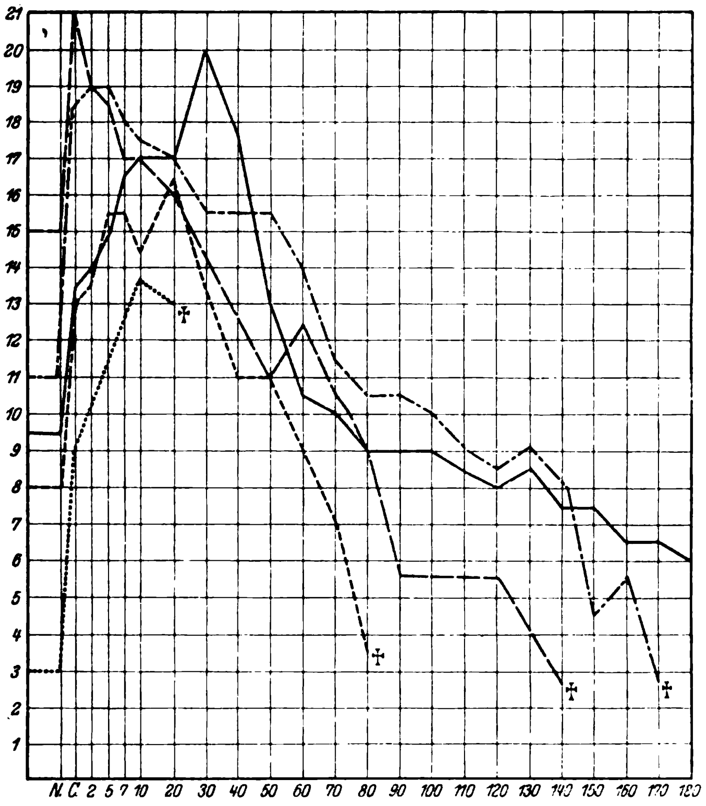


Fig. 9. Varia.

Versuch I
„ II †
„ III †
„ IV †
„ V †

2. Nach der Kompression systolische Erhebung wie beim normalen Tier.
3. Stärkerer Anstieg des Fußpunktes (Diastole), geringerer der Amplitude.
4. Verschiedene Rückkehr zu den Ausgangswerten.
5. In 6 Fällen Exitus, einmal ziemlich zu Beginn.
6. Maximaldruck in den wenigsten Fällen nach der Kompression erreicht.

Was die Kurvenbilder betrifft:

I. Nach Kompression deutliche dikrote Zacke, sonst regelmäßig.
II. Regelmäßig. Respirationsschwankungen, rasches Absinken.
III. Regelmäßig. Von 40′ an Zunahme der Pausen mit Senkung.
IV. Regelmäßig. Nach Kompression 2 Extrasystolen, von 80′ an zunehmende Pausen und Senkung.
V. Nach Kompression einzelne Extrasystolen, sonst ohne Besonderheiten. Sukzessives Sinken des systolischen Druckes.

Generated on 2019-10-04 22:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

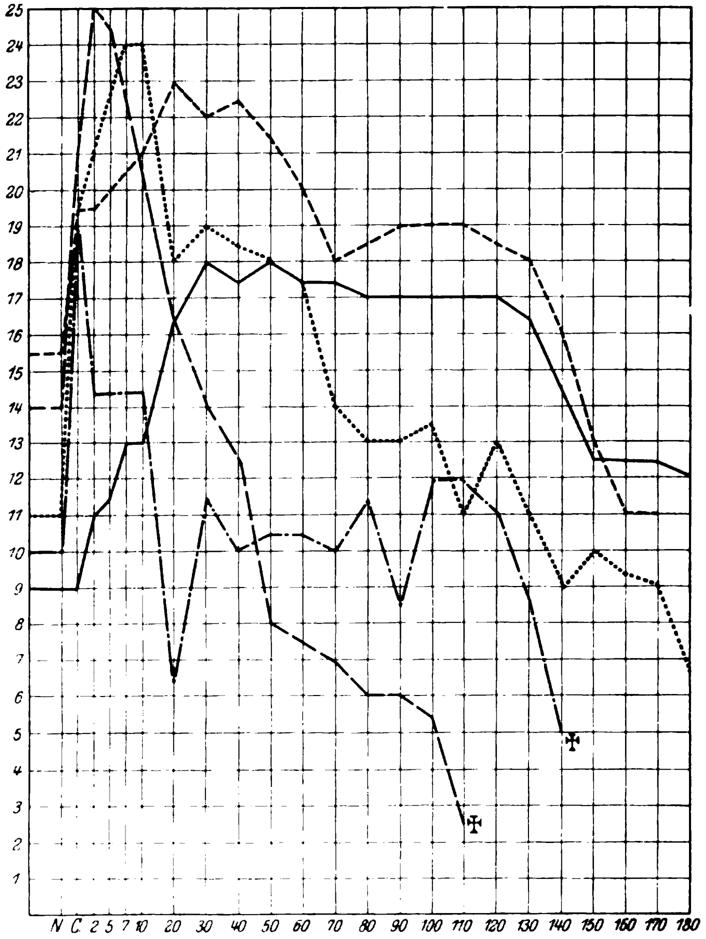


Fig. 10. Varia.

Versuch VI
„ VII
„ VIII +
„ IX +
„ X

VI. Regelmäßig.

VII. Nach Kompression 2 Extrasystolen, bei 7′ Bi- und Trigemini, sonst regelmäßig.

VIII. Regelmäßig. Bei 35′ Trigemini. Von 50′ an längere Pausen. Zunehmende Drucksenkung.

IX. Nach Kompression verschieden starke dikrote Welle. Von 80′ an längere Pausen, Absinken des Druckes.

X. Regelmäßig.

Bevor ich auf die Zusammenfassung der Versuche eingehe, lasse ich die Analyse der Gewichtsverhältnisse sowie die pathologisch-anatomische Untersuchung folgen.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle XVI. Gruppe II. Anilin.

	Körpergewicht	Herzgewicht	Vorhöfe	Rechter Ventrikel	Linker Ventrikel	Nieren	Rechter Ventrikel / Linker Ventrikel	Niere / Herz	Proport. Gewicht Herz / Körpergewicht	Absolutes Herzgewicht auf 1000 g	Absolutes Herzgewicht auf Körpergewicht vor dem Versuch
I.	1770	6,81	1,49	2,10	3,22	16,52	0,65	2,425	0,0038	3,85	3,44
II.	2050	5,06	0,62	1,44	3,0	20,98	0,48	4,15	0,0025	2,47	2,25
III.	2190	6,10	0,88	1,38	3,84	21,81	0,36	3,76	0,0028	2,785	2,54
IV.	2300	5,19	0,6	1,59	3,0	19,42	0,53	3,74	0,0023	2,26	2,03
V.	1740	3,51	0,49	0,88	2,14	15,33	0,41	4,37	0,0020	2,02	1,63
VI.	1800	4,73	0,70	1,29	2,74	16,28	0,47	3,44	0,0026	2,63	2,25
VII.	2570	5,99	0,91	2,18	2,90	21,96	0,75	3,67	0,0023	2,33	2,396
VIII.	2200	5,77	—	—	—	22,98	—	3,98	0,0026	2,62	2,26
IX.	2070	4,96	0,57	1,72	2,67	18,31	0,64	3,69	0,0024	2,396	2,52
X.	3000	8,2	—	—	—	20,70	—	2,52	0,0027	2,73	2,42
Mittel	2169	5,63	0,78	1,57	2,93	19,43	0,537	3,57	0,0026	2,6	2,37
	1000	2,596	0,3596	0,793	1,351						

Generated on 2019-10-04 22:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Tabelle XVII. Gruppe III. Phenylhydrazin.

	Körpergewicht	Herzgewicht	Vorhöfe	Rechter Ventrikel	Linker Ventrikel	Nieren	Rechter Ventrikel / Linker Ventrikel	Niere / Herz	Proport. Gewicht Herz / Körpergewicht	Absolutes Herzgewicht auf 1000 g	Absolutes Herzgewicht auf Körpergewicht vor dem Versuch
I.	3000	10,20	1,86	2,61	5,73	26,63	0,45	2,61	0,0034	3,4	—
II.	2900	8,55	1,89	2,57	4,09	21,90	0,63	2,56	0,0029	2,95	2,34
III.	2800	7,06	1,23	1,97	3,86	20,97	0,51	2,97	0,0025	2,52	1,86
IV.	2000	5,34	0,95	1,98	2,41	18,53	0,82	3,47	0,0027	2,67	2,48
V.	1400	4,48	0,67	1,44	2,37	17,41	0,61	3,89	0,0032	3,20	2,46
VI.	2100	6,40	0,99	1,87	3,54	18,57	0,53	2,90	0,0030	3,05	2,70
VII.	1620	5,34	0,98	1,54	2,82	14,45	0,55	2,71	0,0033	3,30	3,07
VIII.	2150	5,28	0,78	1,87	2,63	17,90	0,71	3,39	0,0024	2,46	2,12
IX.	2140	6,35	0,99	1,91	3,45	18,78	0,55	2,96	0,0030	3,00	2,40
X.	2200	6,57	1,03	2,22	3,32	19,35	0,67	2,94	0,0030	3,00	2,15
Mittel	2231	6,557	1,137	1,998	3,42	19,45	0,60	3,04	0,00294	2,939	2,399
	1000	2,939	0,5096	0,8956	1,5338						

Tabelle XVIII. Gruppe IV. Entblutungen.

	Körpergewicht	Herzgewicht	Vorhöfe	Rechter Ventrikel	Linker Ventrikel	Nieren	Rechter Ventrikel / Linker Ventrikel	Niere / Herz	Proport. Gewicht Herz / Körpergewicht	Absolutes Herzgewicht auf 1000 g	Absolutes Herzgewicht auf Körpergewicht vor dem Versuch
I.	2000	8,59	2,17	2,33	4,09	19,65	0,57	2,29	0,0043	4,29	3,18
II.	2050	6,45	0,99	1,96	3,50	15,98	0,56	2,48	0,0031	3,15	2,48
III.	2690	5,62	0,88	1,48	3,26	19,07	0,45	3,39	0,0021	2,09	1,70
IV.	2520	5,24	0,86	1,49	2,89	18,00	0,52	3,43	0,0021	2,08	1,98
V.	2180	5,97	0,88	2,30	2,79	18,08	0,82	3,03	0,0027	2,74	2,39
VI.	2790	7,75	—	—	—	21,80	—	2,81	0,0028	2,78	2,69
VII.	2370	5,22	—	—	—	17,74	—	3,40	0,0022	2,20	2,11
VIII.	2670	6,30	—	—	—	16,77	—	2,66	0,0024	2,36	2,32
IX.	2350	5,45	—	—	—	18,14	—	3,33	0,0023	2,32	2,28
X.	2270	6,35	1,86	1,67	2,82	18,26	0,59	2,87	0,0028	2,80	2,19
Mittel	2389	6,294	1,27	1,87	3,225	18,34	0,58	2,97	0,0026	2,63	2,33
	1000	2,63	0,53	0,78	1,317						

Generated on 2019-10-04 22:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Tabelle XIX. Gruppe V. Varia-Anämien.

	Körpergewicht	Herzgewicht	Vorhöfe	Rechter Ventrikel	Linker Ventrikel	Nieren	Rechter Ventrikel / Linker Ventrikel	Niere / Herz	Proport. Gewicht Herz / Körpergewicht	Absolutes Herzgewicht auf 1000 g	Absolutes Herzgewicht auf Körpergewicht vor dem Versuch
I.	2000	6,48	—	—	—	19,47	—	3,00	0,0032	3,24	2,65
II.	2320	6,26	1,02	2,35	2,89	16,76	0.81	2,68	0,0026	2,6	2,32
III.	2650	8,15	1,66	2,16	4,33	23,40	0,498	2,87	0,0031	3,07	2,86
IV.	2250	6,56	1,02	2,35	3,19	22,95	0,74	3,498	0,0029	2,92	2,60
V.	2900	7.36	1,07	2,46	3,83	23,71	0,64	3,22	0,0025	2,54	2,34
VI.	2270	5,16	0,71	1,71	2,74	21,07	0,62	4,08	0,0023	2,27	1,98
VII.	1950	4,63	0,68	1,42	2,53	18,95	0,56	4,09	0,0024	2,37	1,93
VIII.	2050	5,80	—	—	—	20,26	—	3,49	0,0028	2,83	2,3
IX.	2520	7,56	—	—	—	23,45	—	3,10	0,0030	3,00	2,75
X.	3100	6,46	1,30	2,50	2,66	27,4	0,94	4,24	0,0021	2,08	1,95
Mittel	2401	6,442	1,06	2,13	3,17	21,74	0,688	3,428	0,00268	2,68	2,36
	1000	2,68	0,44	0,887	1,32						

Generated on 2019-10-04 22:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Tabelle XX.

	Körpergewicht	Herz	Vorhöfe	Rechter Ventrikel	Linker Ventrikel	Rechts / Links	Niere / Herz	Proport. Gewicht
Normal (I)								
Mittelwerte	3150	6,582	1,034	2,205	3,339	0,6692	3,2027	0,00208
Auf 1000	—	2,0892	0,3292	0,7	1,06	—	—	—
Anilin (II)								
Mittelwerte	2169	5,632	0,78	1,572	2,93	0,537	3,574	0,002596
Auf 1000	—	2,5966	0,3596	0,793	1,351	—	—	—
Phenylhydrazin (III)								
Mittelwerte	2231	6,557	1,137	1,998	3,422	0,6031	3,0399	0,00293
Auf 1000	—	2,939	0,509	0,8956	1,5338	—	—	—
Entblutungen (IV)								
Mittelwerte	2389	6,294	1,27	1,87	3,225	0,585	2,967	0,00263
Auf 1000	—	2,6346	0,5316	0,782	1,317	—	—	—
Varia-Anämien (V)								
Mittelwerte	2401	6,442	1,06	2,13	3,17	0,6879	3,42	0,00268
Auf 1000	—	2,683	0,441	0,887	1,3203	—	—	—

Generated on 2019-10-04 22:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Herzgewichte.

Durch W. Müller ist die Methode der Herzwägung in die Pathologie eingeführt worden. Zahlreiche Arbeiten, ich nenne die von Hirsch, Grober, Külbs, Romberg, Hasenfeld, Bergmann, Lützow, Wolfer, Stadler, haben ihre Brauchbarkeit für Pathologie, Biologie und experimentelle Medizin dargetan und wir besitzen in ihr ein genaues Maß, um objektiv über die Größe des Herzens und seiner Abschnitte urteilen zu können, mit ihrer Hilfe können auch isolierte Hypertrophien einzelner Herzabschnitte erwiesen werden.

Zum Vergleich mit meinen pathologischen Gruppen führe ich die von Romberg publizierten Mittelzahlen für Kaninchen und meine früher festgestellten Normalwerte in Tabelle XXI an. Die Zahlen Rombergs habe ich ebenfalls auf relative Werte pro 1000 Körpergewicht umgerechnet.

Tabelle XXI.

Romberg und Hasenfeld.

	Herz in toto	Linker Ventr.	Rechter Ventr.	Septum	Vorhöfe	Prop. Gewicht	Rechts / Links	Niere / Herz
Mittel 1919 .	4,566	1,562	0,877	1,21	0,703	0,00238	0,497	—
auf 1000 . .	2,374	0,814	0,457	0,6305	0,366	—	—	—
				Wolfer.				
Mittel 3150 .	6,582	3,339	2,205	—	1,037	0,00208	0,669	3,2027
auf 1000 . .	2,0892	1,06	0,7	—	0,3292	0,00208	0,6603	—

Die Zahlen stimmen ziemlich miteinander überein, auch die Zahlen vom rechten und linken Ventrikel, wenn das Septumgebiet Rombergs halb nach rechts und links verteilt wird, da ich eben aus früher erwähnten Gründen auf Isolieren des Septums verzichtet hatte. Tangl, welcher sich mit der Herzhypertrophie nach künstlicher Aorteninsuffizienz beschäftigt hat, nimmt eine Hypertrophie an, wenn das relative Herzgewicht (auf 1000 Körpergewicht berechnet) den normalen Mittelwert von 2,58 bedeutend übersteigt, bzw. das Verhältnis $\frac{\text{Rechte und linke Niere}}{\text{Herz}}$ kleiner ist als 2,82, da dieses Verhalten nach Grawitz und Israel konstanter sein soll als das Proportionalgewicht.

Verglichen mit den Normalzahlen finden wir veränderte Herzgewichte bei Anämien. Im Durchschnitt sind die mittleren Körpergewichte bei Anämien etwa 1000 g unter dem der normalen und trotzdem ist ihr mittleres Herzgewicht dem Normalen kongruent. Noch deutlicher wird dieses Verhalten bei Umrechnung auf das relative Herzgewicht, dieses ist bei allen Gruppen höher als normal und über-

Generated on 2019-10-04 22:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

steigt den Normalwert um $^1/_4$ oder noch mehr. (Vgl. die Tabellen sowie die Übersichtstabelle.) Es würde nun naheliegen, diese Veränderungen der relativen Herzmasse auf die Körpergewichtsverluste, die bei den Tieren eingetreten sind, zu beziehen, denn gerade die Phenylhydrazingruppe zeigt die stärksten Gewichtsverluste und die stärkste Steigerung der Herzgewichte. Ich rechnete deshalb das relative Herzgewicht auf das Körpergewicht vor der Anämie um und suchte so zu bestimmen, ob dieses Verhalten dafür verantwortlich zu machen ist. Ich fand nun als Mittelzahlen:

Anilin	2,3746	normal 2,089
Phenylhydrazin	2,399	
Entblutung	2,3338	
Varia	2,3685	

Zahlen, welche mit den normalen verglichen trotzdem eine Steigerung des Herzgewichtes deutlich erkennen lassen und ungefähr die Mitte zwischen Normal und ursprünglicher Berechnung halten. Wir dürfen deshalb, gestützt auf diese Umrechnung, annehmen, daß sich diese Veränderung nicht allein durch den Verlust an Körpergewicht erklären läßt. Die Einzelzahlen ergeben 7 mal einen Wert unter 2 und 3 mal einen Wert über 3.

Diese Zahlen weisen des bestimmtesten auf eine Hypertrophie hin; zu deren Ausrechnung legte ich die Postulate Tangls zugrunde und gleichzeitig sah ich zu, daß auch, umgerechnet auf das Körpergewicht vor der Anämie, diese Bedingungen erfüllt waren. Eine besondere Beachtung verdient das Verhalten des Quotienten $\frac{\text{Niere}}{\text{Herz}}$, denn es ist wohl sicher anzunehmen, daß beide Organe, als ständig tätig, sich im gleichen Sinne bei Körpergewichtsverlust — und auch im Hunger — verhalten. Es zeigen dies die für dieses Organ gewonnenen Zahlen, die ebenfalls gegenüber den Normalzahlen eine etwa dem Herzgewicht parallele Steigerung erkennen lassen. Ich lasse sie folgen, sie sind auf 1000 g Körpergewicht berechnet und in der zweiten Kolonne auf das Körpergewicht zu Beginn des Versuches bezogen.

	Auf Anämiegewicht	Auf Anfangsgewicht
Normal	6,692	
Anilin	8,958	8,116
Phenylhydrazin	8,714	7,15
Entblutungen	7,677	6,767
Varia	9,005	7,987

Aus diesen Darlegungen geht die Wichtigkeit dieses Quotienten sowie die Richtigkeit der Darstellung von Grawitz und Israel hervor.

Die erwähnten Forderungen der Hypertrophie erfüllen nun 5 Versuche, ich lasse sie detailliert in Tabelle XXII folgen:

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle XXII.

	Körper-gewicht	Herz in toto	Niere / Herz	Prop. Gewicht	Absolutes Herzgewicht auf 1000 Körper-gewicht	Absolutes Herzgewicht auf Anfangs-Körper-gewicht bezogen
Anilin I . .	1770	6,81	2,43	0,00385	3,847	3,439
Phenylhydr. I	3000	10,20	2,61	0,00340	3,4	—
„ VII.	1620	5,34	2,71	0,00329	3,29	3,069
Entblutung I	2000	8,59	2,29	0,00429	4,29	3,181
Varia III .	2650	8,15	2,87	0,00307	3,07	2,860
Normal . . (Durchschnitt)	3150	6,58	3,20	0,00208	2,089	—

Würde ich allein meine Mittelzahlen zugrunde legen, hätte ich in der Annahme einer Hypertrophie noch weiter gehen können, da ich als mittleren Quotienten $\frac{N}{H} = 3{,}2$ fand; dann hätten sich in 13 Fällen Hypertrophien ergeben, doch wäre nur bei 6 derselben auch umgerechnet das Hypertrophiepostulat erfüllt gewesen. Bei Anlegung dieses strengen Maßstabes können 5 Herzen als hypertrophisch angesprochen werden und diese stimmen auch mit den Rombergschen Zahlen überein. Im übrigen zeigt sich das Herzgewicht erhöht; bei der Anilingruppe in allen Fällen, niemals sehen wir ein Sinken unter 2 (häufig beim Normalen), das kleinste Herzgewicht geht kongruent mit dem stärksten Sinken des Körpergewichtes. Phenylhydrazin zeigt die stärksten Gewichtsverluste, durchschnittlich starke Erhöhung des absoluten und des relativen Herzgewichtes sowie des Proportionalgewichtes. Bei den Entblutungen ist in 6 Fällen das absolute und relative Herzgewicht stärker erhöht; die akuten Anämien decken sich mit den Normalzahlen. Auch die Varia-Anämien zeigen starke Erhöhung sämtlicher Herzwerte — auch der umgerechneten —, doch paßt bei ihnen der $\frac{N}{H}$-Quotient nicht zur Hypertrophie.

Aus diesen Befunden läßt sich in 12% der Fälle eine sichere Hypertrophie annehmen, bei den anderen Versuchen hohe Herzgewichte, die auch umgerechnet an oberster Grenze des Normalen stehen, die mittleren Werte überragen und zur Hypertrophie hinneigen. Diese Befunde bei Anämie zeigen, daß das Herz bei diesen Blutveränderungen keine Verluste seiner Masse erleidet, im Gegenteil zunimmt und noch zur Hypertrophie fähig ist. Ähnlich verhält sich die Niere. Bei sämtlichen Gruppen zeigt sich dasselbe Verhalten, so daß dieser Vorgang Wirkung und Folge der Anämie ist, ohne daß toxische Wirkungen anzunehmen sind.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Das Herz muß trotz Körpergewichtsverlusten Arbeit leisten, und zwar vermehrte Arbeit, wie aus dem gesteigerten Schlagvolumen hervorgeht; das Herz kompensiert durch beschleunigte und ausgiebigere Blutzirkulation bis zu einem gewissen Grade den Hämoglobinmangel (Morawitz, Mohr, Plesch, Bergmann). Welche Rolle einer Veränderung der Gefäße zukommt, ist schwer zu beurteilen, kommen doch bei Veränderung der Blutbeschaffenheit und bei Intoxikationen Verfettungen der Intima und Media vor (Kaufmann). Inwiefern diese Veränderungen einwirkten, kann nicht bestimmt werden, da ich die Arterien nicht histologisch untersuchte. Jedenfalls würde auch durch eine Verfettung die Elastizität der Arterien nicht bedeutend verändert, und ist es doch speziell der Verlust dieser Eigenschaft, welcher das Herz zur Mehrarbeit zwingt (Arteriosklerose, Adrenalin). Ebenfalls nicht auf Rechnung pathologisch-anatomischer Veränderungen ist die Vermehrung der Herzmasse zu setzen, denn diese Befunde — Fett — sind zu unbedeutend, nur eines der hypertrophischen Herzen zeigte etwas stärkere Verfettung (Phenylhydr. I), die anderen waren ziemlich frei. Diese Befunde decken sich mit den klinischen Erfahrungen Gautiers, welcher bei Anämie in einem Teil der Fälle Herzhypertrophie konstatierte. Diese Tatsachen bestätigt das Experiment und es liegt kein Grund vor, beim Menschen unter denselben pathologischen Bedingungen ein anderes Geschehen anzunehmen; daß eben in der menschlichen Pathologie ähnliche kontrollierende Untersuchungen nicht angestellt werden können, liegt in der Prognose der Anämie.

Die Frage, ob rechter oder linker Ventrikel oder Vorhöfe an der Hypertrophie speziell beteiligt sind, lösen die Tabellen, sie zeigen, daß die Zunahme gleichmäßig erfolgt. Das leichte Sinken des Quotienten $\frac{R}{L}$ zeigt an, daß der Hauptteil der Hypertrophie dem linken Ventrikel zukommt und er die meiste Mehrarbeit zu leisten hat, was mit Rücksicht auf die pathologische Physiologie der Anämien keiner weiteren Erklärung bedarf. Inwieweit noch eine relative Insuffizienz, welche durch die klinisch so häufig festgestellte Dilatation bedingt wäre, eine Rolle spielt, läßt sich nicht entscheiden. Es zeigt sich aus diesen Befunden wiederum, wie elegant und eindeutig die Methode der Herzwägung ist.

Pathologische Anatomie.

Für jeden Versuch wurde die histologische Untersuchung vorgenommen. Gefrierschnitte von rechtem und linkem Ventrikel, sowie von Vorhöfen und Nieren wurden gesondert mit Hämalaun-Eosin, van Gieson, Sudan- und Weigert-Elastinfärbung untersucht, für jeden Fall wurde eine Reihe von Schnitten durchgesehen.

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

1. Anilin: Mit Hämalaun-Eosin wurden keine besonderen Veränderungen gefunden, in vereinzelten Fällen, entsprechend dem Fett, etwas Vakuolenbildung, sowie vereinzeltes Pigment. Degenerationsprozesse, interstitielle Prozesse, Nekrosen oder abnormer Pigmentgehalt konnten nicht eruiert werden. Nach van Gieson in Fall III und IV einzelne rote interstitielle Fasern, sonst nach dieser Färbemethode, sowie nach Elastin keine weiteren Veränderungen.

Über das Verhalten des Fettes orientiert die Zusammenstellung in Tabelle XXIII[1]).

Tabelle XXIII.

	Vorhöfe	Linker Ventrikel	Rechter Ventrikel	Niere
I.	Etwas Fett	Keine Deg. Etwas Infiltr.	Wenig Infiltr.	Wenig Fett
II.	Etwas Fett	Deg. Wenig interst. Fett	Fettspuren	Kein Fett
III.	Kein Fett	Deg. Wenig interst. Fett	Fettspuren	Fettspuren
IV.	Etwas Fett	Deg. Wenig interst. Fett	Fettspuren	Kein Fett
V.	Kein Fett	Fettspuren	Fettspuren	Kaum Fett. Spuren v. Deg. in Tub. recti
VI.	Etwas Fett	Deg. Etwas interst. Fett	Wenig Infiltr.	Etwas Fett auch in Glomerulis
VII.	Kaum Fett	Wenig Infilt. Deg.	Etwas Infiltr.	Etwas Infiltr.
VIII.	Kaum Fett	Wenig Infiltr. Deg.	Etwas Infiltr.	Etwas Fett, Deg. angedeutet
IX.	Kaum Fett	Wenig Infiltr. Deg.	Etwas Infiltr.	Glom. etwas Fett.
X.	Etwas Fett	Wenig Infiltr. Deg.	Etwas Infiltr.	Etwas Fett in Glom. Tub. recti, stellenweise fettige Deg.

In keinem Falle stärkere Verfettung, Fettdurchwachsung hält sich in sehr mäßigen Grenzen, und dort, wo sich Degeneration findet, ist dieselbe nur in Spuren vorhanden. In keinem Falle hätten die pathologisch-anatomischen Veränderungen einen Schluß auf Herzinsuffizienz zugelassen oder eine solche erklärt.

2. Phenylhydrazin. Dasselbe Verhalten sämtlicher Herzabschnitte und der Nieren bei den drei Färbungen wie bei der Anilingruppe, nur bei Fall I eine Myocarditis interstitialis mit Lymphocyteninfiltration. Diese Gruppe repräsentiert die stärksten und ausgeprägtesten Anämien, ihre Wirkung auf die Verfettung des Herzens illustriert die Tabelle XXIV.

---

[1]) Wo nichts Besonderes bemerkt ist, ist nur Fettdurchwachsung oder Fettinfiltration gemeint.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle XXIV.

	Vorhöfe	Linker Ventrikel	Rechter Ventrikel	Niere
I.	Spuren	Starke Verfettung, herdweise Fettdegeneration, auch im Papillarmuskel	Wenig interst. Fett	Etwas Fett in Tub.
II.	Spuren	Sehr wenig Infiltr. Deg.	Wenig interst. Fett	Fettspuren
III.	Kein Fett	Etwas Infiltr. Deg.	do.	Wenig Fett in Tub. u. Glomerulis
IV.	Kein Fett	do	Sehr wenig Infiltr.	Wenig Fett, etwas in Glom.
V.	Wenig Fett	Stärkere Fettinfiltr. u. Deg. in großen u. kleinen Tropfen	Reichl. Infiltr., stellenweise starke Deg.	Mäßig Fett in Glom. Tub. Deg. zeigend
VI.	Wenig Fett	Etwas Infiltr. und Deg.	Reichl. Infiltr., selten etwas Deg.	Reichl. Infiltr. u. Deg.
VII.	Wenig Fett	Wenig Infiltr. Deg.	Etwas Infiltr.	Mäßig Fett, etwas in Glomerulis
VIII.	Spuren	Reichl. Deg.	Reichl. feine Fetttropfen in Fibrillen	Glom. u. Tub. mäßig deg.
IX.	Wenig Fett	Wenig Infiltr. Deg.	Wenig Infiltr.	Wenig Infiltr.
X.	Spuren	Viel Infiltr., sehr wenig Deg. in feinen Tropfen	Wenig Infiltr.	Wenig Infiltr. Deg.

In drei Fällen würde die Herzinsuffizienz durch die pathologisch-anatomischen Befunde ihre Erklärung finden (I, V, VIII), doch nur in einem dieser drei war Insuffizienz im Versuchsverlauf nachzuweisen.

3. Entblutungen. Mit Hämalaun-Eosin, van Gieson, und Elastin keine besonderen Veränderungen der Vorhöfe, Ventrikel und Nieren, selten etwas bräunliche Pigmentierung, vereinzelte Vakuolenbildung, vereinzelt perinucleäre Aufhellung. In keinem Fall — auch nach Sudan nicht — für Insuffizienz genügende Veränderungen. Die Sudanfärbung ergibt folgendes Resultat (Tabelle XXV):

Tabelle XXV.

	Vorhöfe	Linker Ventrikel	Rechter Ventrikel	Niere
I.	Etwas Infiltr. u. Deg.	Etwas Infiltr., wenig feinkörnige Deg.	Wenig feinkörnige Deg., etwas Infiltration	Wenig Fett, etwas in Tub.
II.	Etwas Infiltr. u. Deg.	Einzelne Fettkörnchen. Deg.	Etwas Infiltr. u. Deg.	Zieml. Fett, namentlich Tub.

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-10-04 22:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle XXV (Fortsetzung).

	Vorhöfe	Linker Ventrikel	Rechter Ventrikel	Niere
III.	Viel Fett, wenigDeg.	Reichl. Infiltr., selten Deg.	Wenig Infiltr., etwas Deg.	—
IV.	Etwas Infiltr.	Wenig Infiltr., Spuren Deg.	Etwas Infiltr.	Mäßig Fett, etwas in Tub.
V.	Wenig Deg.	Etwas Infiltr., vereinzelte Körnchen in den Fibrillen	Etwas Infiltr.	Glom. wenig, Tub. etwas Fett
VI.	Kein Fett	Wenig Infiltr.	Wenig Infiltr.	Wenig Fett
VII.	Reichl. Infiltr.	Ziemlich viel Deg., etwas Infiltr.	Mäßig feinkörnige Deg.	Tub. etwas Fett
VIII.	Etwas Fett	Etwas Infiltr.	Etwas Infiltr. u. Deg.	Wenig Infiltr.
IX.	Wenig Infiltr.	Infiltr. reichl., Deg. reichl. in feinen Tropfen	Infiltr. reichl., Deg. reichl. in feinen Tropfen	Etwas in Tub.
X.	Wenig Infiltr.	Wenig Infiltr.	Wenig Infiltr.	Wenig Infiltr.

4. Varia-Anämien. Dasselbe Verhalten des Herzens und der Niere bei Hämalaun, van Gieson und Elastin.

In zwei Fällen wurde eine leichte Tubulonephritis gefunden. Die Fettveränderungen demonstriert die Tabelle XXVI.

Tabelle XXVI.

	Vorhöfe	Linker Ventrikel	Rechter Ventrikel	Niere
I.	Spuren	Wenig Infiltr. Deg.	Etwas Infiltr.	Wenig Fett, etwas hyal. Zyl.
II.	Etwas Infiltr.	Etwas Infiltr.	Etwas Infiltr.	Wenig Fett, Tubulonephritis
III.	Etwas Infiltr.	Etwas Infiltr., sehr wenig Deg.	Etwas Infiltr.	Spuren Fett, hyal. Zylinder, Tubulonephritis
IV.	Spuren	Reichl. herdweise Deg.	Infiltr. u. Deg. reichl.	Etwas Infiltr., Tub. teilweise fettig deg.
V.	Spuren	Wenig Infiltr., etwas Deg.	Wenig Infiltr.	Wenig Infiltr.
VI.	Wenig Fett	Wenig Infiltr.	Etwas Infiltr.	Wenig Fett
VII.	Etwas Infiltr.	Stellenweise Deg. in feinen Tropfen	Reichlich feines Fett in Fibrillen	Wenig Fett
VIII.	Etwas Infiltr.	Wenig Infiltration	Wenig Infiltration	Wenig Infiltration
IX.	Etwas Infiltr.	Wenig Infiltr.	Wenig Infiltr.	Kaum Fett
X.	Wenig Infiltr.	Wenig Infiltration	Wenig Infiltration	Kaum Fett

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Im ganzen ist die Ausbeute an pathologisch-anatomischen Veränderungen äußerst gering. Der Fettgehalt besteht meistens in interstitiellem Fett, das von den Gefäßen und vom subperikardialen Fettgewebe ausgeht. Nirgends erreicht die Fettdurchwachsung größere Ausdehnung, sie hält sich, wie die einige Male beobachtete Fettdegeneration, in sehr mäßigen Grenzen und führt nirgends zu Auseinanderdrängung und Auflockerung der Fibrillen. Bei Anilin finden sich keine Fettdegenerationen; bei Phenylhydrazin 3 mal starke, 2 mal geringe und im Rest keine; bei Entblutungen: keine in 3 Fällen, geringe in 5 Fällen und etwas reichlichere in 2 Fällen; bei Varia-Anämien: in 6 Fällen keine, in 3 Fällen wenig und nur in einem Fall etwas reichlicher. Die Veränderungen beziehen sich in erster Linie auf den linken Ventrikel, im rechten, sowie in den Vorhöfen sind sie, wenn vorhanden, noch geringgradiger.

Ebenfalls geringe Veränderungen zeigen die Nieren; hier findet sich in den seltensten Fällen etwas stärkere Fettdegeneration.

Aus diesen Befunden ergibt sich, daß bei experimentellen Anämien die Veränderungen der Niere und des Herzens sehr geringe sind, und daß wir in den seltensten Fällen auch bei hochgradiger Blutveränderung eine für die Herzinsuffizienz genügende Veränderung finden können.

Für die Kontrolle der Präparate, sowie für die Unterstützung bei Bearbeitung des pathologisch-anatomischen Teils spreche ich Herrn Prof. Hedinger in Basel meinen herzlichsten Dank aus.

Wenn wir den Zusammenhang der Herzfunktion mit den übrigen Symptomen betrachten und so die einzelnen Gruppen vergleichen, erhalten wir interessante Aufschlüsse. In erster Linie wirft sich die Frage auf, in wieviel pathologischen Fällen konnte ein Versagen des Herzens im Verlauf von 3 Stunden gefunden werden. Die Gruppenzusammenstellung (Tabelle XXVII) illustriert dieses Verhalten:

Tabelle XXVII.

Zahl der Versuche	Gruppe	Exitus	
12[1])	I	2	16,5%
10	II	8	80%
10	III	3	30%
10	IV	5	50%
10	V	6	60%

Es ergibt sich, daß bei den 4 pathologischen Gruppen ein viel größerer Prozentsatz der Tiere ad exitum kam, und es läßt sich daraus ohne weiteres eine Insuffizienz des Herzens bei Anämie entnehmen. In welcher Beziehung stehen nun diese Versuche mit dem Grad und

[1]) Drei Versuche wurden etwas vorher unterbrochen bei schöner Kurve.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

der Dauer der Anämie, sowie mit dem im Verlaufe des Versuches eingetretenen Gewichtsverluste? Folgende Zusammenstellungen in Tabelle XXVIII klären diese Verhältnisse:

Tabelle XXVIII.

I.

Hämoglobingehalt	Versuche		
0 bis 10%	6	davon ad exitum	6
11 „ 20%	20	„ „ „	10
21 „ 30%	8	„ „ „	4
über 30%	6	„ „ „	2
	40		22

II. Dauer der Anämie.

1 Tag	2—7 Tage	8—14 Tage	15—21 Tage	22—28 Tage	darüber
3 mit 1 +	8 mit 6 +	12 mit 5 +	7 mit 5 +	4 mit 3 +	6 mit 2 +

III.

Gewichtsverluste:		
über 200 g	8 davon	3 ad exitum
200— 400 „	16 „	10 „ „
400— 600 „	7 „	4 „ „
600— 800 „	4 „	3 „ „
800—1000 „	2 „	1 „ „
Gewichtszunahme:	2 „	1 „ „
?	1	—
	40	22

Bei 5 Versuchen ergab sich eine Hypertrophia cordis, 3 von diesen kamen ad exitum, woraus hervorgeht, daß die Hypertrophie das Herz nicht vor seinem deletären Ende schützt. Im pathologisch-anatomischen Teil wurden die relativ geringen Veränderungen hervorgehoben, nur bei 3 Versuchen, von denen 2 ausdauerten, wäre die Insuffizienz erklärt worden. Die Anilintiere mit der größten Mortalität zeigen die geringsten pathologischen Veränderungen, die Phenylhydrazintiere mit der geringsten Mortalität die größten. Bei den andern Gruppen finden sich wenig ausgesprochene Veränderungen.

Die Interpretation dieser Zahlenreihen ergibt: Die Herzkraft ist bei Anämie deutlich herabgesetzt, ihre Mortalitätsziffer ist höher. Die Herzkraft sinkt mit dem Fallen des Hämoglobingehaltes und kein Tier mit einem Hämoglobingehalt unter 10% hielt die Kompression

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

aus, nach den oberen Hämoglobinzahlen zu verbessern sich die Herzkraftbedingungen.

Interessant ist in dieser Hinsicht die Phenylhydrazingruppe, dort ist die Insuffizienz am wenigsten deutlich und nur die drei Tiere mit sehr tiefem Hämoglobingehalt kamen ad exitum. Die Dauer der Anämie scheint von etwas geringerem Einfluß zu sein. Hervorzuheben ist, daß die akuten (posthämorrhagischen) Anämien eine relativ gute Herzkraft aufweisen und daß von diesen Tieren $^2/_3$ die Kompression ertrugen. Deutlicheren Einfluß auf die Herzkraft scheint dagegen der Verlust an Körpergewicht zu besitzen, mit zunehmender Abnahme vermehrt sich auch die Zahl der zum Exitus gekommenen Tiere.

Ich will die Reservekraft des anämischen Herzens einer genaueren Analyse unterziehen, indem ich nach Edens (l. c.) zwischen Reservekraft, Ausdauer und Leistungsfähigkeit unterscheide. Unter Reservekraft versteht Edens die Kraft, die der Muskel über die zurzeit bestehende Durchschnittsleistung hinaus auf stärkste Reize momentan zu entwickeln vermag. Als Indicator der Reservekraft dient dann der Zuwachs des systolischen Druckes nach der Kompression (Tabelle XXIX).

Tabelle XXIX.

	Druck vor Eingriff	Differenz	nach Kompression	Maximum	
Normal	12,6	6,2	18,8	19,9	Mittelwerte
Anilin	13,35	7	20,3	23,7	
Phenylhydrazin	13,7	8,3	22	23,9	
Entblutung	11,45	6,4	17,85	19,8	
Varia	10,6	5,8	16,4	20,1	

Es zeigt das, daß die momentane Leistungsfähigkeit (Reservekraft nach Edens) keine Einbuße erlitten hat, im Gegenteil teilweise noch größer ist als beim Normalen.

Die mittleren Anfangswerte entsprechen sich ziemlich. Wie schon hervorgehoben wurde, wird im Gegensatz zu den Normalen das Druckmaximum nicht sofort nach der Kompression, sondern häufig erst geraume Zeit nachher erreicht und zeigt dann die gleiche Höhe oder eine Steigerung über die Normalwerte.

Für die Beurteilung der Ausdauer haben wir 2 Anhaltspunkte.

1. Dauer der Druckerhöhung bis zur Rückkehr zu den Ausgangswerten. Es gibt uns das an, wie lange das Herz vermehrte Arbeit gegen den Widerstand zu leisten imstande war.

2. Verhalten des Herzens bei 180 Minuten, welches die Herzfunktion nach längerer Inanspruchnahme wiedergibt. Ad 1. Die Rückkehr zu den Ausgangswerten unterliegt bei allen Gruppen großen individuellen

Generated on 2019-10-04 22:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Schwankungen, es sind keine festen Beziehungen zwischen Anämie und Reservekraft zu finden. Es zeigt dies, daß aus diesem Verhalten des Blutdrucks, wie das im Vergleich mit dem Folgenden noch deutlicher wird, keine bindenden Schlüsse auf die Ausdauer (Kraft) des Herzens gezogen werden dürfen. Im ganzen sind die Anämiekurven in ihrem Abfall etwas steiler. Ad 2. Wesentlich andere Verhältnisse ergeben sich bei Vergleich der Kurven bei 180 Minuten:

Gruppe I. Sämtliche Kurven (10) sehr deutlich. Diejenigen, die kurz vorher abgebrochen wurden, waren bei diesem Zeitpunkt sehr schön.

Gruppe II. Zwei Kurven deutlich und regelmäßig, eine schwach mit sehr großen Pausen, die andern ad exitum gekommen.

Gruppe III. Sämtliche bleibenden Kurven (7) deutlich, viele etwas längere Pausen zeigend.

Gruppe IV. Fünf Kurven deutlich, die andern zu Ende oder kaum noch Zuckungen zeigend.

Gruppe V. Sechs Kurven zu Ende. Eine mit längeren Pausen und schwachen Ausschlägen, drei Kurven deutlich.

Es ergibt sich daraus, daß diese 4 pathologischen Gruppen wesentlich anders reagieren und daß ein größerer Prozentsatz der Tiere die Kompression nicht 3 Stunden ertragen hat, sondern vorher ad exitum gekommen ist oder undeutlichere Kurven liefert.

Bis jetzt wurde hauptsächlich die Veränderung der Systole berücksichtigt. Besondere Beachtung verdient das Verhalten der Diastole (des Fußpunktes) und der Amplitude, deren Schwankungen bis jetzt nicht ausführlicher erörtert wurden. Zur Vereinfachung bespreche ich diese Punkte zusammen. In ihrer Gesamtheit zeigen sie Abweichungen, die für die Herzkraftfrage von großer Bedeutung sein können.

Die Zahlen (Mittel) zeigen folgendes Verhalten (Tabelle XXX):

Tabelle XXX.

	Diastole (Fußpunkt)				Amplitude			
	Kompression vor	Kompression nach	Differenz im Mittel	Maximalwert	Kompression vor	Kompression nach	Differenz im Mittel	Maxim.-wert
Normal	10,0	11,56	1,5	13,3	2,6	7,3	4,7	6,6
Anilin	8,5	13,3	4,8	16,9	5,3	6,9	1,6	6,8
Phenyl.	9,5	15,3	5,8	17	4,2	6,7	2,5	6,9
Entblutungen .	6,5	12,05	5,6	14,2	4,9	5,7	0,8	5,6
Varia	4,95	8,9	3,9	13,8	5,5	7,4	1,9	6,3

Diese Zusammenstellung zeigt uns starke Abweichungen von der Norm und zwar bei allen Gruppen ziemlich gleichsinnig. Um dieses Verhalten darzustellen, habe ich bei sämtlichen Versuchen die Mittelwerte pro Zeitphase berechnet und die Resultate in Kurven gesetzt, welche uns ein relativ klares Bild von diesen Veränderungen geben.

Digitized by Google Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Da diese Befunde Mittelwerte größerer Versuchsreihen sind, erhalten sie meiner Meinung nach größere Beweiskraft. Erschwerend fällt der Umstand in Betracht, daß häufig nach der Kompression Arhythmien eintreten, die bis zu einem gewissen Grade die Ausrechnung erschweren.

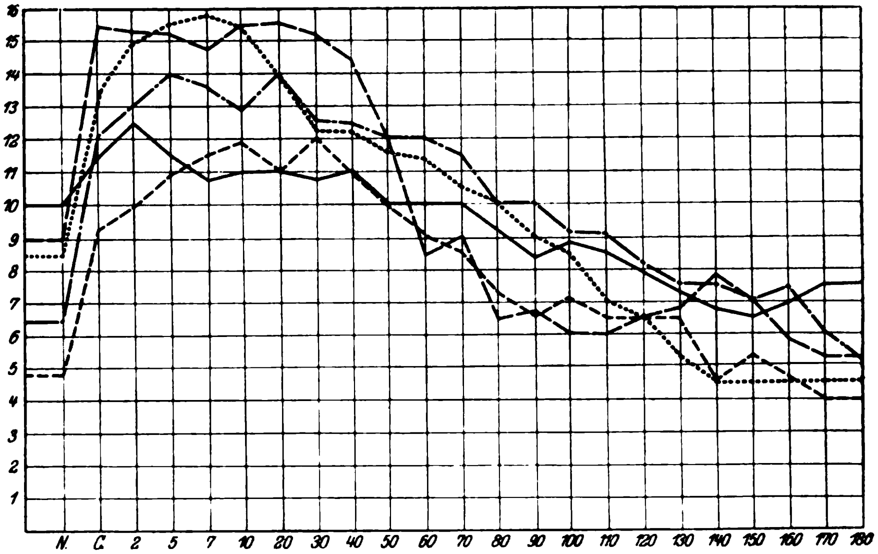


Fig. 11. Mittelkurve des Minimaldruckes der Carotis. (Diastole.)

Normal
Anilin
Phenylhydrazin
Entblutungen
Varia-Anämien.

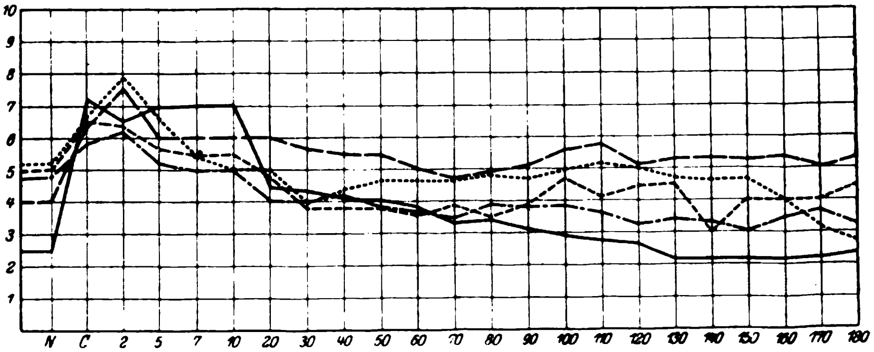


Fig. 12. Mittelkurve der Amplitude.

Normal
Anilin
Phenylhydrazin
Entblutungen
Varia-Anämien

Generated on 2019-10-04 22:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Der Vergleich dieser Kurven zeigt ein bestimmtes Abweichen von der Normalkurve.

I. Diastole: In sämtlichen Fällen ein tiefer stehender Fußpunkt im Beginn, der zum Teil beträchtlich unter dem normalen liegt. Anders nach der Aortenkompression, unmittelbar — aber auch sehr deutlich nach einigen Minuten — steigt der Fußpunkt sämtlicher Gruppen stark an, beträchtlich stärker und größtenteils absolut höher als der normale. In der ersten Stunde ein ständiges Höherbleiben — mit Ausnahme einer Gruppe, welche schon im Beginn einen sehr tiefen Fußpunkt aufwies —, besonders deutlich ist dieses Verhalten in Hinsicht auf die Ausgangsstellung. Dann beginnen die Kurven sich zu senken, aber im Unterschied zur normalen rascher und steiler, trotzdem wird bei allen Gruppen der Ausgangswert später erreicht, bei 180′ stehen alle unter diesem und unter dem normalen. Im ganzen: tiefere Ausgangswerte, stärkerer Anstieg, steilerer und tieferer Abfall, größere Exkursion der Totalkurve.

II. Amplitude: Auch hier zeigt sich ein anderes Verhalten. Zu Beginn ist die Amplitude bedeutend vergrößert, im Durchschnitt um etwa das Doppelte. Nach Kompression steigt sie weniger stark an, erreicht einen Gipfelpunkt, der trotz dem höheren Ausgangspunkt in zwei Kurven tiefer als der normale liegt und in 2 Kurven ihn kaum übersteigt. Es folgt rasche, doch unbedeutende Senkung und gegen die Mitte des Versuches Werte, welche bis zu Ende über den normalen liegen, kongruent mit dem Sinken der Diastole. (Vgl. die Kurven.)

Nach den Untersuchungen von O. Müller und Vöchting sind wir berechtigt, aus der Amplitude der Carotiskurve Rückschlüsse auf das Herzschlagvolumen zu ziehen, da die Verhältnisse am Herzen und in den peripheren Arterien — mit gewissen Einschränkungen — konform gehen. Er ist deshalb berechtigt, aus diesen Kurven den Schluß zu ziehen, daß das Schlagvolumen des Herzens bei experimentellen Anämien deutlich vergrößert ist. (Vgl. auch die Ergebnisse von Mohr.) Aus den Kurven ergibt sich ein gegen die Norm verändertes Verhalten. Schon vor der Kompression finden wir bei normaler Systole eine vergrößerte Amplitude (Schlagvolumen), welche auf eine Senkung der Diastole zurückzuführen ist. Nach Kompression ergibt sich ein stärkerer Anstieg der Diastolenwerte, ein geringerer der Amplitude; ich schließe daraus, daß das Herz die Fähigkeit, auf die Kompression wie das normale zu reagieren, verloren hat, und zwar ist hauptsächlich die Diastole verändert, denn diese steigt stark an, weil die diastolische Erweiterungsfähigkeit herabgesetzt ist. Das Herz hat in seiner Ausdehnungsfähigkeit i. e. in seiner Elastizität gelitten, jedenfalls geschädigt durch die durch die erhöhten Schlagvolumina bedingte vermehrte Arbeit und konsekutive Erweiterung (diastolisch). Für diese

Generated on 2019-10-04 22:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Annahme vermehrter Arbeit sprechen auch die Resultate der Herzwägung, welche große Herzgewichte, sowie einige Male Hypertrophie ergeben, und anders wie als Arbeitshypertrophie ist dieses Verhalten nicht zu denken.

Die Frage nach der Brauchbarkeit der Methode läßt sich, im Hinblick auf die gleichsinnigen Resultate von Romberg-Hasenfeld und Wolfer, entschieden bejahen. Da sie die Möglichkeit gibt, die Reservekraft und die Ausdauer des Herzens zu prüfen, war es berechtigt, sie unter anderen Versuchsbedingungen zu wiederholen, denn in ihrer Gesamtheit sind die Kurven imstande, uns wichtige Aufschlüsse über die Herzkraft zu geben. Weitere Versuche und Prüfungen konnten dabei nicht gemacht werden, namentlich die wichtige Frage der Erholung des Herzens konnte nicht berücksichtigt werden. Des fernern konnten, da es sich um große Versuchsreihen handelte, nicht Tiere eines Wurfs verwendet werden.

Das negative Resultat der pathologisch-anatomischen Untersuchung wurde erwähnt. Es können deshalb auch diese Versuche, da kaum Herzverfettung vorhanden war, nicht mit denen von Hasenfeld, Fenyvessy und Rothberger verglichen werden, sondern sie bilden, indem sie das „Anämieherz" prüfen, eine Erweiterung.

Wir fanden, daß die Anämie die Reservekraft, speziell die Ausdauer des Herzens schädigt und daß schwerste Anämien (unter 10%) zu einer totalen Insuffizienz führen. Ein wichtiges Moment ist die Veränderung der Diastole und der Amplitnde. Das vergrößerte Schlagvolumen führt zu vermehrter Arbeit und in einigen Fällen resultiert daraus eine Hypertrophie, besonders da ja häufig bei Anämie eine Pulsbeschleunigung[1]) beobachtet ist, welche ebenfalls die Herzarbeit vermehrt. Auf die Kompression reagiert das Herz anders, und erst bei den Maximalwerten, die bei den Anämien etwas später erreicht werden, ist das normale Verhältnis bis zu einem gewissen Grad wiederhergestellt.

Infolge dieser Elastizitätsveränderung kann sich das Herz mit seinem vergrößerten Schlagvolumen nicht wie das normale gesteigerten Anforderungen und Widerständen anpassen, es erlahmt bei höheren Ansprüchen früher. — Die negativen pathologisch-anatomischen Befunde zwingen, andere Momente für die Insuffizienz zu suchen, ich suche sie in der diastolischen Erweiterungsfähigkeit, wie auch Romberg und Hasenfeld (l. c.) bei ihren Aorteninsuffizienzversuchen, wenn auch unter anderen Bedingungen, dieses Moment hervorheben. Der Füllungszustand scheint Bedingungen zu schaffen,

[1]) Bei meinen Versuchen erhielt ich keine besonders beschleunigte Pulsfrequenz, die Zahlen deckten sich mit den normalen, so daß ich auf deren Wiedergabe verzichte.

Generated on 2019-10-04 22:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

die die Herzkraft beeinträchtigen, so würde vermehrte Arbeit und vermehrte Inanspruchnahme durch größere Füllung zu einem Aufbrauch der Herzkraft und zu einer Insuffizienz führen und würde somit die Aufbrauchstheorie eine experimentelle Stütze erhalten.

Die hohe Mortalitätsziffer der Anilingruppe legt den Gedanken nahe, daß es sich bei derselben noch speziell um Herzschädigungen handeln könnte. Wie eingangs erwähnt, finden sich mit Ausnahme der Beobachtung von Massini (l. c.) keine speziellen Herzschädigungen erwähnt und auch meine anatomischen Befunde dieser Gruppe sprechen nicht für diese Annahme, es müßte sich dann die Veränderung auf das Nervensystem, welches bei Anilinintoxikationen geschädigt werden kann, beziehen. Auch die Befunde der anderen Gruppen, wo ebenfalls durch andere anämisierende Manipulationen eine erhöhte Herzinsuffizienz resultierte, sprechen gegen diese Annahme und lassen den Hauptteil der Anämie und der Blutveränderung zufallen. Auch die anderen Gruppen zeigen nur anatomische Veränderungen, welche durch die Anämie bedingt sind.

Neben den Blutveränderungen spielen die durch sie bedingten Ernährungsstörungen eine wichtige Rolle für den Zustand der Organe, dadurch, daß das Herz bis zu einem gewissen Grade Störungen (O-Mangel) zu kompensieren sucht, arbeitet es unter andern Bedingungen und vermehrt, sowie jedenfalls unter schlechteren Ernährungsbedingungen, und darin sind die Ursachen der Insuffizienz zu suchen. Es ergibt sich, daß das Herz bei Anämien geschädigt ist, neben der Insuffizienz zeigt es pathologische Veränderungen seiner Masse und andere Reaktion auf maximale Belastung. Welche Rolle die Anämie in der menschlichen Pathologie spielt, soll nicht weiter diskutiert werden, daß sie nicht bedeutungslos sein kann, ergeben nebst klinischen Beobachtungen diese Versuche, die erweisen, daß, wenn auch nicht immer schwere anatomische Veränderungen vorhanden sind, eine funktionelle Schädigung vorliegt.

Zusammenfassung.

I. Die Reservekraft, speziell die Ausdauer des Herzens, ist bei experimentellen Anämien herabgesetzt, diese steht in Beziehung zu dem Grad der Anämie und der Abnahme des Körpergewichts.

II. Im Durchschnitt wurden bei den Anämien hohe absolute und relative Herzgewichte gefunden. Daraus geht hervor:
   a) daß das Herz keine parallel dem Körpergewichtsverlust laufende Einbuße erleidet,
   b) daß es im Gegenteil an Masse zunimmt und in einzelnen Fällen hypertrophiert,
   c) daß diese Hypertrophie das Herz nicht vor Insuffizienz bewahrt.

Generated on 2019-10-04 22:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

III. Durch anämische Zustände werden geringe anatomische Veränderungen des Herzmuskels hervorgerufen; diese zeigen sich ausschließlich in einer Verfettung, und zwar meistens in interstitieller Verfettung, selten in Fettdegeneration.

IV. Nur in einem der Fälle läßt sich die nachgewiesene Insuffizienz anatomisch erklären.

V. Das anämische Herz zeigt von der Norm funktionelle Abweichungen, diese bestehen in verminderter Diastole und vergrößerter Amplitude (i. e. Schlagvolumen). Im Gegensatz zum Normalen nimmt nach Kompression die Amplitude nur geringgradig zu, dagegen steigt die Diastole in stärkerem Maße an. Das Hauptmoment der Herzinsuffizienz muß dem veränderten diastolischen Verhalten (verminderte diastolische Füllung = verminderte Elastizität) zugeschrieben werden.

Literaturverzeichnis.

Albrecht, Der Herzmuskel. Berlin 1903.

Allbutt, Über die Folgen der Einwirkung von Überanstrengung und Gewalt auf das Herz und die großen Blutgefäße. Seitz. Monographie. Berlin 1875.

Aschoff und Tawara, Zit. nach Krehl, Marchand und Edens.

Balint, Experimentelle Untersuchungen über die Ursachen der Inkompensation bei Herzklappenfehlern. Deutsche med. Wochenschr. 1898, 1 u. 19.

Berger, Anatomische Untersuchungen des Herzens bei Pulsus irregul. perpet. Deutsches Archiv f. klin. Med. **112**.

Blumental und Morawitz, Experimentelle Untersuchungen über posthämorrhagische Anämien. Deutsches Archiv f. klin. Med. **92**, 25.

de la Camp, Experimentelle Studien über akute Herzdilatation. Zeitschr. f. klin. Medizin **51**, 1.

Cohnheim, Allgemeine Pathologie 1877—1881.

da Costa, Überreizung des Herzens. Seitz, Monographie.

Curschmann, Zur Lehre vom Fettherz. Archiv f. klin. Medizin **12**, 193.

Dietlen, Größe und Lage des Herzens und ihre Abhängigkeit von physiologischen Bedingungen. Kongr. f. innere Medizin **23**, 267.

Edens, Über Herzhypertrophie. Deutsches Archiv f. klin. Medizin **111**, 288.

Eichhorst, Spezielle Pathologie und Therapie 1895.

Eppinger, Med. Klin. 1908.

Eppinger und Knaffl, Über Herzinsuffizienz. Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. **5**, 71. 1908.

Forster, Zur Frage der Formveränderung der Herzmuskelkerne. Deutsches Archiv f. klin. Medizin **86**, 499.

Fräntzel, Zit. nach Leyden.

v. Frey, Physiologische Bemerkungen über die Hypertrophie und Dilatation des Herzens. Deutsches Archiv f. klin. Medizin **46**, 308.

Friedstein, Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der perniziösen Anämie und zur Pathologie der roten Blutkörperchen. Fol. Hämat. Archiv 1911.

Gautier, Über die morphologischen Veränderungen des Herzens bei der Chlorose auf Grund klinischer Beobachtungen. Deutsches Archiv f. klin. Medizin **62**, 120.

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-10-04 22:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Gerhardt, D., Herzklappenfehler. Nothnagels spezielle Pathol. u. Ther. 1913.
— Anpassungs- und Ausgleichvorgänge bei Krankheiten. Volkmannsche Vorträge 470.
Grober, Herzmasse und Arbeit. Ergebn. f. inn. Medizin u. Kinderheilk. **3**, 34.
— Über die Einwirkung dauernder körperlicher Leistung auf das Herz. Wiener med. Wochenschr. 1913; Zentralbl. f. inn. Med. **5**, 696. 1913.
— Massenverhältnisse des Herzens bei künstlicher Arterienstarre. Kongr. f. inn. Med. **24**. 1907.
— Untersuchungen zur Arbeitshypertrophie des Herzens. Archiv f. klin. Med. **91**, 502.
Hasenfeld, Über die Leistungsfähigkeit der fettig entarteten Aorteninsuffizienz-Herzen. Berl. klin. Wochenschr. 1900, S. 1148.
Hasenfeld und Fenyvessy, Über die Leistungsfähigkeit des fettig entarteten Herzens. Berl. klin. Wochenschr. 1899, S. 80.
Heinz, Handbuch der experimentellen Pharmakologie und Pathologie 1904.
Heubner, Spiralwindung der Herzmuskelkerne. Archiv f. klin. Med. **88**, 601.
Hirsch, Über die Beziehungen zwischen dem Herzmuskel und der Körpermuskulatur und über sein Verhalten bei Herzhypertrophie. Archiv f. klin. Med. **68**, 55 u. 320.
Itami, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **60**, 77.
Isaac und Möckel, Über experimentelle schwere Anämien durch Saponinsubstanzen. Kongr. f. inn. Med. **17**, 471.
— Experimentelle Untersuchungen über die Einwirkung des Sapotoxins auf die hämatopoetischen Organe. Zeitschr. f. klin. Med. **72**.
Kaminer und Rohnstein, Über Phenylhydrazinanämie. Berl. klin. Wochenschr. 1900, Heft 31.
Karcher, Über die Fragmentation des Herzmuskels. Archiv f. klin. Med. **60**, 67.
Kaufmann, Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie 1909.
Kelle, Über primäre chronische Myokarditis. Archiv f. klin. Med. **49**, 442.
Kobert, Handbuch der Intoxikationen.
Kraus, Die klinische Bedeutung der fettigen Degeneration des Herzmuskels schwer anämischer Individuen. Berl. klin. Wochenschr. 1905, 44a.
Krehl, Erkrankungen des Herzmuskels und die nervösen Herzkrankheiten. Nothnagels spez. Pathol. u. Ther. 1913.
— und Marchand, Handbuch der allgemeinen Pathologie 1913, II, 2.
— Über fettige Degeneration des Herzens. Archiv f. klin. Med. **51**, 416.
— Beitrag zur Kenntnis der idiopathischen Herzmuskelerkrankungen. Archiv f. klin. Med. **48**, 414.
— Veränderung der Herzmuskulatur bei Klappenfehlern. Kongr. f. inn. Med. **9**, 374.
— Zur Pathologie der Herzklappenfehler. Archiv f. klin. Med. **46**, 454.
— Pathologische Physiologie **3**. 1904.
Külbs, Herzmuskel und Arbeit. Kongr. f. inn. Med. **23**, 430.
Lange, Zellkerne des systolischen Herzens. Archiv f. klin. Med. **87**, 201.
Lazarus, Klinik der Anämien. Nothnagels spez. Pathol. u. Ther. 1913.
Leube, Spezielle Diagnose innerer Krankheiten 1908.
Letulle, Zit. nach Dehio.
Leyden, Über Fettherz. Zeitschr. f. klin. Med. **5**, 1.
— Herzkrankheiten infolge von Überanstrengung. Zeitschr. f. klin. Med. **11**, 105.
Lindmann, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **42**, 356.
Mackenzie, Lehrbuch der Herzkrankheiten. Übersetzt von Grote 1910.
Magnan, Le cœur et sa variation en poids chez les mammifères. Ref. Zentralbl. f. inn. Med. **5**, 131. 1913.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002276516 3v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Martius, Ergebnisse der allgemeinen pathologischen Anatomie und Physiologie. Herausgegeben von Lubarsch-Ostertag 1895.
— Über Insuffizienz des Herzmuskels. II. Ref. Kongr. f. inn. Med. **17**, 41.
Massini, Über Nitrobenzolvergiftung, Blutbefund und Verhalten des Herzens bei derselben. Archiv f. klin. Med. **101**, 72.
Mohr, Zit. nach Kraus.
Morawitz, Blutkrankheiten in Mohr-Stähelins Handbuch 1913.
Moritz, Die allgemeine Pathologie des Herzens in Krehl-Marchand, Handb. d. allgem. Pathol. **2**, 2. 1913.
Müller, H., Die progressive perniziöse Anämie. Zürich 1877.
— W., Die Massenverhältnisse des menschlichen Herzens. Hamburg 1883.
— O., und Vöchting, Zur Frage des Herzschlagvolumens. Archiv f. klin. Med. **110**, 389.
Myers, Über die Häufigkeit und die Ursachen der Herzkrankheiten bei den Soldaten. Seitz, Monographie.
Nägeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik 1912.
Radasewsky, Muskelerkrankungen der Vorhöfe des Herzens. Zeitschr. f. klin. Med. **27**, 381.
Romberg, Beiträge zur Herzinnervation. Kongr. f. inn. Med. **9**, 356.
— Erkrankungen des Herzmuskels bei Typhus abdomin., Scharlach und Diphtherie. Archiv f. klin. Med. **48**, 369; **49**, 413.
— und Hasenfeld, Reservekraft des hypertrophischen Herzens. Archiv f. experim. Pathol. **39**. 1897.
— Lehrbuch der Erkrankungen des Herzens und der Blutgefäße 1906.
— und Päßler, Untersuchungen über die allgemeine Pathologie und Therapie der Kreislaufstörung bei akuten Infektionskrankheiten. Archiv f. klin. Med. **64**, 652.
Rothberger, Zit. nach Heinz.
Sack, Zit. nach Dehio.
Schmiedeberg, Lehrbuch der Pharmakologie **2**. 1906.
v. Schrötter, Die Insuffizienz des Herzmuskels. Kongr. f. inn. Med. I. Ref. **17**, 23.
Seitz, Die Überanstrengung des Herzens. Berlin 1875.
Stadler, Massenverhältnisse des Kaninchenherzens bei experimentell erzeugter Tricuspidalinsuffizienz. Archiv f. klin. Med. **83**, 71.
— Experimentelle und histologische Beiträge zur Herzhypertrophie. Kongr. f. inn. Med. **23**, 341.
— Experimentelle und histologische Untersuchungen zur Herzhypertrophie. Archiv f. klin. Med. **91**, 98.
Strümpell, Spezielle Pathologie und Therapie 1907.
Tangl, Über die Hypertrophie und das physiologische Wachstum des Herzens. Virchows Archiv **16**.
Thurn, Ermüdung des Herzens und die Entstehung von Herzfehlern. Seitz, Monographie.
Tigerstedt, Lehrbuch der Physiologie des Menschen 1905.
Welch, Zit. nach Krehl.
Wideroe, Etude sur l'anatomie pathol. du cœur. Zentralbl. f. inn. Med. **2**, 276.
Winkler, Die Herkunft des Fettes bei der Fettmetamorphose des Herzfleisches. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **48**.
Wolfer, Experimentelle Studien zur Reservekraft des hypertrophischen Herzens. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **68**, 435.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Über die durch Cocain bedingte Empfindlichkeitssteigerung des Gefäßsystems gegenüber Adrenalin.

Von

Dr. **Richard Fischel** (Bad Hall).

(Aus dem physiologischen Institut der deutschen Universität in Prag [früherer Direktor: Prof. Dr. F. B. Hofmann].)

Mit 3 Textfiguren.

(Eingegangen am 20. März 1915.)

Im Wintersemester 1911/12 führte ich unter Leitung von Herrn Professor Hofmann eine längere, bisher noch nicht veröffentlichte*) Versuchsreihe aus, in der an Kaninchen kontinuierliche intravenöse Infusionen von Adrenalin zur Anwendung kamen (Kretschmer, Nr. 10 des Literaturverzeichnisses am Ende dieser Abhandlung.) Am Schlusse einzelner Experimente bot sich Gelegenheit, die sensibilisierende Fähigkeit des Cocains in dieser Versuchsordnung zu prüfen. Fröhlich und Löwi[3]), die das Phänomen beschrieben haben, haben sowohl Adrenalin als Cocain intravenös bzw. subcutan mit der Pravazschen Spritze in verschieden lang aufeinanderfolgenden Zeiträumen injiziert. Dabei erzielt man aber nur rasch vorübergehende Wirkungen. Im Gegensatz dazu hält bei der kontinuierlichen Adrenalininfusion nach Kretschmer[10]) die Blutdrucksteigerung während der Dauer des Einfließens in einer der Adrenalindosis proportionalen Höhe an, und eine zwischendurch eingeschaltete Cocaineinspritzung läßt daher ihre Wirkung und deren zeitlichen Ablauf besonders deutlich erkennen.

Fröhlich und Löwi konnten feststellen, daß ganz kleine Gaben von Cocain, welche allein für sich keinerlei Wirkung auf die Blutgefäße ausüben, trotzdem die Adrenalinwirkung, und zwar nach Intensität und Dauer an Blutgefäßen, Harnblase und Auge hochgradig steigerten**). Die von ihnen angewandte Cocaindose betrug bei 2—3 kg schweren Kaninchen 5—10 mg, also 1,6—5 mg pro Kilogramm Körpergewicht.

---

*) Infolge der Berufung von Prof. Hofmann nach Königsberg wurden die Versuche vorläufig unterbrochen.

**) H. Meyer und R. Gottlieb erwähnen (12, S. 155, Anm. 1) analoge unveröffentlichte Versuche von O. Neubauer, die nach persönlicher Mitteilung des letzteren auch bisher noch nicht publiziert sind.

Generated on 2019-10-04 22:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Beispielsweise stieg im Versuch II, S. 161, nach einer intravenösen Adrenalininjektion von 0,05 mg der Blutdruck innerhalb 35 Sekunden von 120 mm Hg auf 170 mm an, und sank sodann innerhalb 2 Minuten 40 Sekunden wieder bis auf 100 mm Hg ab. Darauf wurden dem Tiere 5 mg Cocain und 1 Minute danach wiederum 0,05 mg Adrenalin intravenös injiziert. Innerhalb 45 Sekunden erhob sich jetzt der Blutdruck von 100 auf 200 mmHg. Die Blutdrucksteigerung betrug also jetzt das Doppelte derjenigen, welche vor der Cocaineinspritzung aufgetreten war. (Zunahme von 100 mm Hg gegen 50 mm vorher.)

Von der Cocainwirkung nach subcutaner Adrenalininjektion und dem von den Autoren diskutierten Erklärungsversuch soll später in anderem Zusammenhang die Rede sein.

I. Versuche an Kaninchen.

Unsere Versuche wurden an 10 Kaninchen ausgeführt, und soweit es deren Zustand gestattete, mehrfach wiederholt. Die Versuchsordnung war die von Kretschmer[10]) (S. 429) angegebene.

„Eine Flasche mit doppeltem Tubus und von großem Volumen diente als Druckluftreservoir. Sie war einerseits verbunden mit einem doppelschenkligen Quecksilbermanometer und einer kleinen Pumpe für die Luftzufuhr, anderseits mit dem Gefäß für die Aufnahme der Adrenalinlösung (ca. 200 ccm). Von dem Boden der Adrenalinflasche ging die Zuleitung zu der Venenkanüle ab. Das ganze System war luftdicht abgedichtet. „Der manometrisch gemessene Druck wurde durch die Pumpe auf konstanter Höhe gehalten.“ Die Geschwindigkeit des Einfließens der Adrenalinlösung in das Versuchstier ist so eine Funktion des Druckes in der Druckflasche und durch diesen zu variieren.“

Verwendet wurde Sol. Adrenalini hydrochlorici von Parke Davis & Co. Der Blutdruck wurde von der Carotis mit Hilfe eines Quecksilbermanometers am Heringschen Kymographion bei langsamem Gange registriert, die Zeit wurde mittels einer Bowditchschen Uhr durch eine alle 25 Sekunden erfolgende Erhebung des Abscissenschreibhebels markiert.

Die Versuche fielen mit einer einzigen Ausnahme (siehe unten) alle gleichmäßig aus. Als Beispiel sei folgender Versuch angeführt:

Versuch am 11. III. 1912. Kaninchen XVI, 2800 g. 2 Uhr 45 Min. 3,5 g Urethan, 3 Uhr 30 Min. Äthernarkose, 5 Uhr erste Adrenalininfusion, 2 ccm 1 proz. Sol. Adren. hydrochlor. (Parke Davis & Co.) in 200 000 Ringerlösung.

Nach Absolvierung der anderen Zwecken dienenden Versuche fließt 7 Uhr 45 Min. Adrenalin unter dem Drucke von 14 mm Hg in die Jugularvene. Der Blutdruck steigt von 46 auf 84 mm Hg: Zunahme 38 mm Hg. Nach 2 Minuten währender Durchströmung, nachdem die Konstanz der Blutdrucksteigerung ersichtlich ist, wird unter fortdauerndem Adrenalineinlauf 1 millionstel Gramm Cocaini muriatici in 1 ccm Ringerlösung in die Ohrvene injiziert. 7 Uhr 47 Min. Der Blutdruck steigt innerhalb weniger Sekunden von 84 mm auf 90 mm Hg an (Zunahme 6 mm Hg) und sinkt dann bis 7 Uhr 49 Min. während andauernder Adrenalininfusion ständig und allmählich von 90 mm auf 88 mm (Abnahme 2 mm Hg). Nach dem Aufhören der Adrenalininfusion sinkt der Blutdruck von 88 mm auf 48 mm Hg. Abnahme: 40 mm Hg.

Wiederholung des Versuches bei einem Druck von 6 mm Hg für den Adrenalineinlauf:

Generated on 2019-10-04 22:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

7 Uhr 53 Min. Beginn des Adrenalineinlaufs: Während konstanter Adrenalindurchströmung Blutdrucksteigerung von 48 auf 66 mm Hg. Zunahme: 18 mm Hg. Nach 2 Min. bewirkt intravenöse Injektion von 5 millionstel Gramm in 1 ccm Ringerlösung gelöstem Cocain nach anfänglicher kurzdauernder Senkung: eine Steigerung des Blutdrucks von 66 bis 76. Zunahme: 10 mm Hg.

Die Blutdrucksteigerung erhält sich während der noch 1 Min. dauernden Adrenalininfusion und nach Abstellen derselben sinkt der Blutdruck von 76 auf 64 mm Hg. Abnahme: 12 mm Hg.

Berücksichtigt man, daß die an sich schon kleinen Cocaindosen in der Blutflüssigkeit des Kaninchens noch eine weitere wesentliche Verdünnung erfahren, so kommt man auf Grund dieses Versuchsresultates zum Schluß, daß schon außerordentlich geringe Quantitäten Cocain imstande sind, bei intravenöser Applikation den durch kontinuierlichen Adrenalineinlauf auf einem konstant erhöhten Niveau gehaltenen Blutdruck noch weiter zu steigern.

Die Höhe der verabreichten Cocaindose betrug 1—5 millionstel Gramm in 1 ccm Ringerlösung. Es wurde nicht versäumt festzustellen, daß diese Cocaingaben allein auf den Blutdruck ganz wirkungslos blieben.

Wie schon erwähnt, hat nur in einem einzigen Versuche eine Abweichung an dem sonst ausnahmslos gleichsinnigen Ausfall stattgefunden.

Im Experimente vom 15. III. 1912, Tier XVII, war gleich nach der ersten Cocaininjektion von 1 millionstel Gramm während der durch die kontinuierliche Adrenalininfusion bedingten Blutdrucksteigerung von 58 auf 82 mm Hg eine der Dauer des Adrenalineinlaufs korrespondierende Senkung von 82 auf 78 mm Hg, also eine Blutdruckabnahme um 4 mm Hg eingetreten. Bei Erhöhung der Cocaindosis auf 1 : 100 000 erfuhr die durch den konstanten Adrenalineinfluß hervorgerufene Blutdrucksteigerung von 60 auf 100 mm Hg nach anfänglicher rasch vorübergehender Senkung eine Zunahme von 100 auf 110 mm Hg.

Auch Injektion von 1 ccm Novocain in der Konzentration 2 auf 100 000 Ringerlösung hob den durch Adrenalin auf 82 mm Hg gestiegenen Blutdruck noch um 4 mm Hg (Tier XV), während im nächstfolgenden Versuche die gleiche Dose versagte.

Um sich vor etwaigen Zufälligkeiten, die durch die Injektion der Cocainlösung aus einer Pravazspritze in die Ohrvene und durch den unkontrollierbaren Druck der stempelführenden Hand hätten bedingt sein können, unabhängig zu machen, wurde auch die Cocainapplikation kontinuierlich gestaltet. Es wurde der Cocain- und Adrenalinbehälter mittels T-Rohres an die als Druckluftreservoir dienende Flasche angeschlossen, wodurch die Cocain- und Adrenalininfusion in je eine Vena jugularis externa unter gleichem Drucke erfolgten. Auf diese Weise wurden auch allfällige Reflexe auf den Blutdruck, die beim Manipulieren am Ohr trotz der Narkose des Tieres hätten auftreten können, sicher ausgeschlossen.

Versuch vom 22. IV. Kaninchen XXIII, 2600 g. 3 Uhr 45 Min. Urethan 3 g.

Generated on 2019-10-04 22:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

5 Uhr 19 Min. Äthernarkose. Adrenalinkonzentration 1 : 200 000, Cocain 1 : 10 000. Unter kontinuierlichem Adrenalinzufluß steigt der Blutdruck 6 Uhr 2 Min. von 86 mm Hg auf 104 mm Hg. Zunahme: 18 mm Hg. Bei Beginn des kontinuierlichen Cocaineinlaufs tritt eine sofortige Blutdrucksteigerung von 104 auf 116 mm Hg auf. Zunahme: 12 mm Hg. Daraufhin allmähliches und konstantes Sinken des Blutdruckes während anhaltender Cocaininfusion von 116 auf 102 mm Hg. Abnahme: 14 mm Hg. Nach Abstellung des Cocaineinlaufs sinkt unter fortwährendem Adrenalineinlauf der Blutdruck allmählich bis 6 Uhr 11 Min. von 102 bis 72 mm Hg. Senkung: 30 mm. Nach Abstellung des Adrenalineinflusses steiler Druckabfall von 72 auf 56 mm Hg. Druckabfall um: 16 mm Hg. Adrenalin und Cocain wurden mit einem Manometerdruck von 10 mm Hg in die Vene eingetrieben. Die Wiederholung des Versuches ergab das gleiche Resultat. Auf Adrenalineinfluß trat eine Blutdruckzunahme von 78 bis 98 = 20 mm Hg auf. Auf Cocaineinlauf eine weitere Steigerung von 98 bis 104 = 6 mm Hg. Während des Cocaineinlaufes und nach Abstellung desselben sank bei fortdauernder Adrenalininfusion der Blutdruck allmählich und kontinuierlich von 104 bis auf 78 = 26 mm Hg herab. Nach Adrenalinabstellung Senkung des Blutdruckes von 78 bis 64 = 14 mm Hg. Der Manometerdruck für den Adrenalin- und Cocaineinlauf betrug in diesem Versuch ebenfalls 10 mm Hg.

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß bereits minimale Dosen von Cocain den Blutdruck während kontinuierlichen Adrenalineinflusses zu steigern vermögen, allerdings nur vorübergehend, denn sehr bald sinkt der Blutdruck trotz konstanter Adrenalin- und Cocaininfusion allmählich sogar bis unter den Anfangswert der Adrenalinsteigerung herab.

Es erhebt sich nun die Aufgabe, den Angriffspunkt des Cocains zu suchen, zumal nach Fröhlich und Loewi die Analyse der Cocainwirkung bezüglich ihrer zentralen oder peripheren Natur außer bei Mydriasis nicht systematisch durchgeführt ist.

II. Versuche am Laewen-Trendelenburgschen Präparat.

Wenn wir die Literatur überschauen, so fällt auf, daß die bisherigen Autoren zumeist von dem Gedanken eines lähmenden Einflusses des Cocains auf die Adrenalinwirkung ausgingen.

Braun [zitiert nach Laewen[11]] hat in seinen Versuchen, die der chirurgischen Anästhesie gewidmet waren, eine außerordentlich starke Anämie nach Injektion eines Adrenalin-Cocaingemisches in das subcutane Gewebe erhalten, woraus er nur schloß, daß Cocain die gefäßverengernde Wirkung des Adrenalins nicht einzuschränken vermag.

Laewen[11]) untersuchte an dem von ihm hergestellten Froschgefäßpräparate, ob das Cocain zusammen mit Suprarenin injiziert nicht eine die Vasostriktion herabsetzende Wirkung entfalte. Bei gleichmäßiger Anwendung von Cocain und Adrenalin trat die volle Suprareninwirkung ein. Vorherige Cocainspülung und nachherige Suprarenindurchströmung brachte eine Abschwächung der Suprarenin-

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-10-04 22:20 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

wirkung hervor. Laewen befindet sich daher in Übereinstimmung mit Brodie, der beim Warmblüter nach Durchströmung der hinteren Extremität mit einer 1 proz. Blutcocainlösung eine ausgesprochene, aber doch etwas abgeschwächte Adrenalinwirkung beobachtet. Selbst durch noch größere Cocaindosen konnte die Wirkung des Adrenalins nicht vernichtet werden.

O. B. Meyer[13]) fand an Subclaviagefäßstreifen des Rindes, daß die nach Adrenalin (1 : 300 000) eintretenden Kontraktionen durch 1 proz. Cocainlösung aufgehoben werden (siehe z. B. Fig 4, S. 96).

So sehen wir also, daß Brodie und Laewen, von der vorgefaßten Meinung einer antagonistischen Wirkung beider Substanzen ausgehend, auf Grund ihrer Experimente zur Anschauung gelangten, daß eine Aufhebung der Adrenalinwirkung durch Cocain nicht zustande kommt. Eine erregbarkeitssteigernde Wirkung wird nicht in Betracht gezogen. Auf die Meyerschen Versuche komme ich später zurück.

a) Einmaliger Zusatz von Cocain während dauernder Durchströmung mit Adrenalin.

Meine eigenen Versuche wurden nach der Methode Trendelenburgs mit Verwendung des Kahnschen Tropfenzählers ausgeführt. Das vormittags angefertigte Präparat wurde bis Nachmittag mit Ringerlösung durchströmt, da ja erst nach einundeinhalbstündiger Durchspülung ein gleichbleibendes Maximum erreicht wird. Nachmittags wurde die Froschaorta durch ein T-Rohr mit zwei Mariotteschen Flaschen in Verbindung gesetzt, von denen die eine vor dem Versuche mit Adrenalinlösung, die andere mit Adrenalinlösung gleicher Konzentration, die außerdem noch Cocain in der gewünschten Verdünnung enthielt, gefüllt wurden. Das Präparat wurde nunmehr zunächst mit der Adrenalinlösung bis zur Erreichung einer konstanten Tropfenzahl durchströmt. Dann wurde während kurzer Zeit — 1—4 Minuten — auf das Adrenalin-Cocaingemisch umgeschaltet und danach wieder die frühere Adrenalinlösung zufließen gelassen. Selbstverständlich wurde auf genau gleiche Niveauhöhen in den beiden Mariotteschen Flaschen zur Erzielung des gleichen Druckes geachtet. Zur Kontrolle wurde auch mit Cocain allein in der jeweiligen Konzentration des Versuches abwechselnd mit bloßer Ringerlösung durchströmt, ohne daß dies, wie ich gleich hier mitteilen will, einen sichtbaren Einfluß auf den Tonus der Froschgefäße ausübte. Die Verdünnung der angewandten Lösungen wurde knapp vor dem Versuche von mir selbst bereitet. Als Beispiel sei das Protokoll des Versuches III wiedergegeben:

Die Tropfenzahl sinkt bei konstanter Adrenalindurchströmung (Verdünnung 1:20 Mill.) von 32 auf 23 gtt. in der Minute. Nach konstanter eine Minute dauernder Durchströmung mit Adrenalinlösung derselben Konzentration, der noch Cocain

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

in der Konzentration 1:10000 beigemischt ist, sinkt die Tropfenzahl nach 5 Minuten von 23 auf 8 gtt. Differenz 15 gtt. Nach weiterer bloßer Adrenalindurchströmung während 30 Minuten wird die Tropfenzahl 16 erreicht. Neuerliche Durchströmung mit der gleichen Adrenalin-Cocainlösung von einer Minute Dauer erniedrigt die Tropfenzahl von 16 auf 5 gtt. Differenz 11 gtt. Nach 43 Minuten bloßer Adrenalindurchströmung wird die Tropfenzahl 12 erreicht. Eine Minute langes Durchströmen der Adrenalin-Cocainlösung bringt dann ein Sinken der Tropfenzahl von 12 auf 5 gtt. Differenz 7 gtt. hervor.

Aus diesem Versuche ist ersichtlich, daß auch am Laewen-Trendelenburgschen Präparate bei kombinierter Adrenalin-Cocainwirkung eine beträchtliche Zunahme des Gefäßtonus auftritt, die, da alle sonstigen Versuchsbedingungen gleichgehalten wurden, nur auf den Cocainzusatz zur Durchströmungsflüssigkeit zurückgeführt werden kann.

Die Variation der Cocain-Adrenalindose wurde nun im ganzen in 8 Versuchen immer mit positivem Resultate durchgeführt. Sie betraf:

a) die Auffindung der geeigneten Adrenalinkonzentration bei konstantem Cocainzusatz,

b) die Bestimmung der wirksamen Grenzkonzentration der Cocainlösung bei konstanter Adrenalinverdünnung.

Das Ergebnis war kurz zusammengefaßt folgendes:

1. Bei einer konstanten Cocainkonzentration von 1 : 10 000 betrug die Grenzkonzentration der wirksamen Adrenalinlösung 1 : 50 Mill.; die Adrenalinlösung von 1 : 100 Mill. ergab keine Gefäßverengerung mehr.

2. Bei einer Adrenalinlösung von 1 : 50 Mill. wirkte noch ein Cocainzusatz von 1 : 2 Mill. merklich kontraktionssteigernd.

Beifolgend die Zahlen des letzten dieser Versuche.

Versuch X.

1. Während Durchströmung mit Adrenalin 1:50 Mill. Ringer wurde eine konstante Tropfenzahl von 23 gtt. in der Minute erreicht. Wurde nunmehr mit derselben Adrenalinlösung, der Cocain in der Konzentration von 1 : 2 Mill. zugesetzt war, eine Minute lang durchströmt, so sank die Tropfenzahl nach einer Minute von 23 auf 18 gtt. (Differenz der Tropfenzahl 5.) Nach der Rückschaltung auf bloße Adrenalinlösung (1 : 50 Mill.) steigt die Tropfenzahl wieder auf 32 in der Minute.

2. Bei neuerlicher Durchströmung mit Cocain-Adrenalinlösung durch eine Minute sinkt die Tropfenzahl von 32 auf 27. (Differenz: 5 gtt.)

3. Ein dritter in der gleichen Weise angestellter Versuch ergab einen Tropfenabfall von 38 auf 34, Differenz der Tropfenzahl: 4.

4. Versuch: Durchströmung mit Adrenalin-Cocain von 4 Minuten Dauer ergab einen Tropfenrückgang von 39 auf 33, Differenz der Tropfenzahl: 6.

Daß wir die wirksame Grenzkonzentration für Adrenalin bei einer Verdünnung von 1 : 50 Mill. fanden, 1 : 100 Mill. keinen Ausschlag mehr gab, mag nebst Berücksichtigung individueller Verhältnisse an dem Umstande liegen, daß wir mit Winterfröschen arbeiteten, die

Generated on 2019-10-04 22:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Sommerfröschen gegenüber eine geringere Erregbarkeit aufweisen (Trendelenburg). Gewiß wird man in anderen Fällen die Grenzwerte gelegentlich noch niedriger finden.

In dem als Beispiel angezogenen Versuch, in welchem nur ganz niedrige Adrenalin- und Cocainkonzentrationen angewendet wurden, ging die Cocainwirkung nach dem Aufhören der Durchströmung wieder zurück. Die Verhältnisse sind also reversibel. Verwendet man aber höhere Adrenalinkonzentrationen zu dem Versuche, in unserem Falle bei einer Konzentration von 1 : 10 Mill., so stellen sich irreversible Verhältnisse ein, wie folgender Versuch zeigt:

1. Cocain 1 :10 000, Adrenalinlösung 1 : 10 Mill. Die Tropfenzahl sinkt von 26 auf 3 in der Minute. Nach dreiviertelstündiger Durchströmung mit Adrenalinlösung obiger Konzentration steigt die Tropfenzahl bloß bis 8.

2. Neuerliche einminutenlange Durchströmung mit Cocain-Adrenalinlösung erniedrigt die Tropfenzahl von 8 auf 5, Differenz 3 gtt. Nachher steigt bei bloßer Adrenalindurchströmung die Tropfenzahl wieder bis auf 10 Tropfen in der Minute.

3. Bei einem dritten in gleicher Weise angestellten Adrenalin-Cocainversuch sinkt die Tropfenzahl von 10 auf 7. Differenz 3 gtt. Es ist also die Tropfenzahl von 23, die durch die konstante Adrenalindurchströmung hervorgerufen wurde, durch Cocainzusatz auf 3 gtt. gesunken, und nach dreiviertel Stunden bloßer Adrenalindurchströmung erst auf 8 gtt. gestiegen.

Es wird sich daher empfehlen, mit hohen Adrenalinverdünnungen zu experimentieren.

Im Gegensatz zu diesem Versuche steht Versuch X, dessen Zahlen weiter oben wiedergegeben wurden. Nach der durch Cocain-Adrenalinströmung bedingten Senkung trat hier trotz Adrenalindurchströmung eine Erweiterung der Gefäße auf, die nach dem vierten Einlauf sogar die Gefäßweite zu Beginn des Versuches vor der Adrenalineinströmung (31 gtt. in der Minute) überragte.

Nach Meyer und Gottlieb[12]) (S. 155) ist es wahrscheinlich, „daß die als sympathische Erregungswirkung des Cocains bekannten Erscheinungen lediglich auf einer spezifischen Sensibilisierung der motorischen Sympathicusapparate für das im Blute stets, wenn auch unterschwellig vorhandene Adrenalin beruhen". In unseren eben mitgeteilten Versuchen ist nun der hier hypothetisch angenommene Fall einer vorübergehenden Sensibilisierung für das dauernd in der Durchströmungsflüssigkeit anwesende Adrenalin realisiert. Dabei wird die Adrenalinwirkung tatsächlich durch die Hinzufügung einer an sich unwirksamen Cocaindose außerordentlich verstärkt, und es ergibt sich daraus, daß sich der „Sensibilisierungsvorgang" in der Peripherie abspielt. Um auch ein Bild von dem zeitlichen Ablauf der Cocainwirkung nach einmaliger kurzer Durchspülung des Präparates zu geben, habe ich in Fig. 1a und b das Ergebnis zweier aufeinander folgender Durchströmungsversuche an einem und demselben Präparate in Diagrammform zusammengestellt.

Generated on 2019-10-04 22:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Auf der Abszisse ist die Zeit in Minuten aufgetragen, als Ordinaten die Tropfenzahl pro Minute. Während der ganzen Dauer des Versuchs wird das Präparat mit einer Adrenalinlösung von 1 : 40 Mill. Ringer-

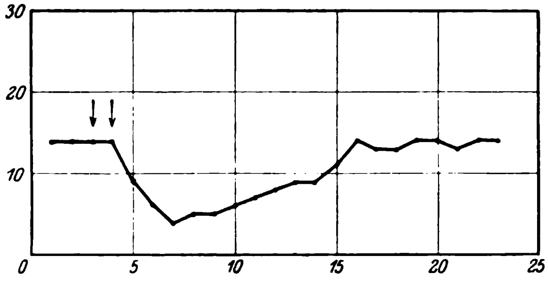


Fig. 1 a.

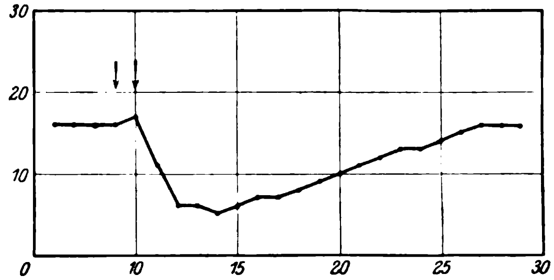


Fig. 1 b.

lösung durchströmt. In der zwischen den beiden vertikalen Pfeilen eingeschlossenen Zeit ist derselben Adrenalinlösung noch Cocain in der Verdünnung von 1 : 800 000 beigefügt.

b) Injektionen der Versuchsflüssigkeiten in den Ringereinlauf mittels Pravazspritze.

Nachdem nun festgestellt worden war, daß Cocain die vasokonstriktorische Wirkung des Adrenalins an den Froschgefäßen erhöht, sollten in weiterer Folge die zeitlichen Beziehungen zwischen den Wirkungen beider Substanzen studiert werden. Als bequemste Methode der Applikation der beiden Substanzen erwies sich dabei ihre Einführung in den Ringereinlauf durch eine Pravazspritze entweder durch einen mittels T-Rohr angesetzten seitlichen Schlauch oder durch Einstich der Spritzennadel in den die Mariottesche Flasche und die Aortenkanüle verbindenden Gummischlauch.

Es wurde zunächst mit Ringerlösung ohne Adrenalin und Cocain bis zur Erzielung einer konstanten Tropfenzahl durchströmt, dann zeitweilig Cocainlösung allein in die Ringerlösung eingespritzt und entweder vorher oder nachher Adrenalinlösung oder das Adrenalin-Cocaingemisch.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Nach Handowsky und Pick[5]) (S. 64) nimmt die Geschwindigkeit, mit der die Ringerflüssigkeit die Froschgefäße durchströmt, innerhalb einer Stunde durchschnittlich um 14% ab. Die Autoren gingen allerdings von großen Geschwindigkeitswerten aus (175—150 gtt. in 100 Sekunden), während unsere Versuche mit ca. 30—50 gtt. in der Minute als Anfangsgeschwindigkeit einsetzten. Doch ließ sich auch in unseren, mehrere Stunden währenden Experimenten eine allmähliche Abnahme der Tropfenzahl konstatieren. Dieser Umstand ist aber nur beim Vergleich zeitlich weit auseinanderliegender Tropfenwerte zu berücksichtigen. Für die Beurteilung unserer Versuchsergebnisse kommt ihm, wie aus den mitzuteilenden Resultaten zu ersehen ist, keine Bedeutung zu.

Im allgemeinen eigneten sich auch hier am besten mittlere Dosen: 0,5—1 ccm einer Verdünnung von 1 Teil Adrenalin in 5—10 Mill. Teilen Ringerlösung, da höhere Konzentrationen (1 : 1 Mill.) so mächtige Zusammenziehungen der Gefäße bewirken, daß die Rückkehr zum normalen Tonus außerordentlich lange — bis zu einer Stunde — dauern kann, ja daß es sogar den Anschein hatte, als ob die Rückkehr zur Ausgangstropfenzahl wenigstens innerhalb der Versuchszeit nicht eintreten würde. Vielleicht handelt es sich um dauernde Schädigungen der Gefäße, wie sie Handowsky und Pick[6]) (S. 90) allerdings für viel konzentriertere Lösungen bei Durchspülung annehmen. Cocain wurde ausnahmslos in einer Verdünnung von 1 : 100 000 Ringerlösung verwendet, und auch in den Mischungen mit Adrenalin die Konzentration so gewählt, daß Cocain in dem obengenannten Verhältnisse in der Adrenalinlösung verhanden war.

Cocain allein in den Ringereinlauf injiziert, erhöhte manchmal die Tropfenzahl um 1—2. Es bleibt fraglich, ob hier die kleinen, unvermeidlichen Druckschwankungen während der Injektion oder eine Reizung durch das Gift dafür anzuschuldigen sind*).

Die Wiedergabe eines Versuchsprotokolls wird die Anordnung erläutern:

Versuch XIV vom 13. XI. 1911.

Anfertigung des Präparates um 11 Uhr vormittags.
Durchspülung mit Ringerlösung bis

			Diff. d. Tropfenzahl
Ia) 6 Uhr 31 Min.		33 gtt. pro Min.	
6 „ 32 „	1 ccm Adrenalin 1 : 10 Mill. injiziert	23 „ „ „	10 gtt
6 „ 41 „	1 ccm Cocain 1 : 100000	33 „ „ „	

*) Letzteres ist wegen der oben S. 366 erwähnten Wirkungslosigkeit des Cocains wenig wahrscheinlich. Doch wäre es mit Rücksicht auf die oben S. 368 zitierte Vermutung von Meyer und Gottlieb über den Grund der vasokonstriktorischen Wirkung des Cocains von Interesse, diese Frage am Laewen-Trendelenburgschen Präparate mit größeren Cocaindosen weiter zu verfolgen.

Generated on 2019-10-04 22:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

				Diff. d. Tropfenzahl
Ib)	6 Uhr 42 Min.	1 ccm Adrenalin 1 : 10 Mill.	34 gtt. pro Min.	18 gtt
	6 „ 45 „	. . . .	15 „ „ „	
IIa)	7 „ 2 „	1 ccm Adrenalin injiziert . .	32 „ „ „	4 „
	7 „ 5 „	. . . .	28 „ „ „	
	7 „ 11 „	1 ccm Cocain 1 : 100 000 . .	31 „ „ „	
IIb)	7 „ 12 „	1 ccm Adrenalin 1 : 10 Mill. .	32 „ „ „	11 „
	7 „ 14 „	. . . .	21 „ „ „	
IIc)	7 „ 37 „	1 ccm Adrenalin 1 : 10 Mill. mit Cocain 1 : 100 000 . .	28 „ „ „	19 „
	7 „ 39 „	. . . .	9 „ „ „	
IIIa)	8 „ 13 „	1 ccm Adrenalin 1 : 10 Mill. .	28 „ „ „	2 „
	8 „ 15 „	. . . .	26 „ „ „	
	8 „ 19 „	1 ccm Cocain 1 : 100 000 . .	26 „ „ „	
IIIb)	8 „ 20 „	1 ccm Adrenalin 1 : 10 Mill.	27 „ „ „	3 „
	8 „ 25 „	. . . .	24 „ „ „	
IIIc)	8 „ 39 „	1 ccm Adrenalin mit Cocain	24 „ „ „	19 „
	8 „ 42 „	. . . .	5 „ „ „	

Während also im Versuch Ia 1 ccm Adrenalin nach einer Minute eine bedeutende Gefäßkontraktion (Abnahme der Tropfenzahl um 10) hervorbringt, hat im nächstfolgenden Versuch Ib die gleiche Dose Adrenalin, der eine Cocaininjektion unmittelbar vorhergeht, einen wesentlich größeren Kontraktionseffekt (Abnahme der Tropfenzahl um 18). Letztere Wirkung wird aber, wie Versuch II beweist, noch übertroffen durch die Wirkung des Cocain-Adrenalingemisches*), also durch die gleichzeitige Applikation beider Substanzen.

Noch deutlicher zeigt sich der Effekt bei gleichzeitiger Adrenalin-Cocainanwendung im Versuch III. In IIIa tritt nur eine geringe Zusammenziehung der Gefäße auf (Verringerung der Tropfenzahl um 2), und auch die vorgeschaltete Cocaininjektion vor IIIb weist nur eine unbedeutende Erhöhung der Gefäßverengerung auf (3 gtt. Tropfenabnahme). Erst das Cocain-Adrenalingemisch bringt die mächtige Gefäßverengerung hervor, die der in dem zweiten Versuche gleichkommt. (Tropfenabnahme um 19.)

Als zweites Beispiel sei der Versuch Nr. XLIII angeführt:

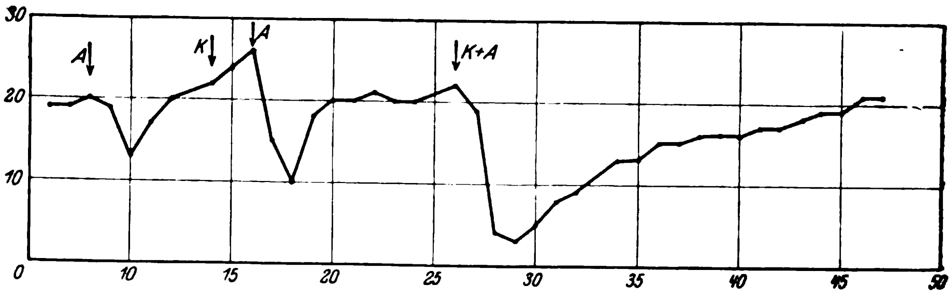
Versuchsprotokoll vom 5. II. 1912.

			Tropfenzahl sinkt von	Diff.
I	5 Uhr 45 Min.:	1 ccm Adrenalin 1 : 5 Mill.	23—3	20
	6 „ 3	0,4 ccm Adrenalin 1 : 5 Mill.	20—13	7
	6 „ 11 „	0,4 ccm Adrenalin 1 : 5 Mill., vorher 0,4 ccm Cocain . .	24—15	9
	6 „ 23 „	0,4 ccm Adrenalin - Cocaingemisch obiger Konzentration	22—3	18
	6 „ 50 „	0,4 ccm Adrenalin 1 : 5 Mill.		ohne Wirkung

*) Die Herstellung der Lösung erfolgte durch Mischung gleicher Teile einer Lösung 1 : 5 Mill. Adrenalin, Cocain 1 : 50 000.

Generated on 2019-10-04 22:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002276516 3v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

	Zeit		Tropfenzahl sinkt von	Diff.
II	7 Uhr 15 Min.	0,6 ccm Adrenalin 1 : 5 Mill., vorher 0,6 ccm Cocain .	24—20	4
	7 „ 41 „	1 ccm Cocain-Adrenalingemisch in gleicher Konzentration	20—4	16
III	8 „ 3 „	1 ccm Adrenalin 1 : 5 Mill. .	23	ohne Wirkung
	8 „ 17 „	1 ccm Adrenalin 1 : 5 Mill., vorher 1 ccm Cocain . .	26	ohne Wirkung
	8 „ 24 „	Cocain-Adrenalingemisch gl. Konzentration	20—6	14*)



Figur 2 gibt das Diagramm eines Teiles des Versuches I (Abszisse = Zeit in Minuten, Ordinaten = Tropfenzahl pro Minute) wieder. Bei *A*: Durchströmung mit 0,4 ccm Adrenalin, bei *K* mit 0,4 ccm Cocain, bei *A* + *K* mit 0,4 ccm des Adrenalin-Cocaingemisches.

Auch in diesem Versuche zeigt sich die Darreichung des Adrenalin-Cocaingemisches der Aufeinanderfolge der Cocain- und Adrenalingaben bei weitem überlegen. Die der Adrenalininjektion vorhergehende Cocaininjektion steigert die Kontraktionswirkung des Adrenalins in diesem Falle nur wenig. Die gleichzeitige Einwirkung beider Mittel ist aber, wie in allen von uns angestellten Versuchen, ausnahmslos von überragender Wirksamkeit: 0,4 ccm der Adrenalinlösung mit Cocain wirken im Versuch I fast ebenso stark, wie vorher das $2^1/_2$fache Volumen (1 ccm) der Adrenalinlösung.

Noch eine zweite Eigenschaft des Cocains tritt in diesem Versuche in den Vordergrund: Auf die mächtige Steigerung der vasokonstriktorischen Adrenalin-Cocainwirkung folgt eine Periode herabgesetzter Erregbarkeit des Gefäßsystems sowohl Adrenalin, als auch Cocain vor Adrenalin gegenüber, eine Erscheinung, die ja auch der Versuch XIV deutlich illustriert. Dasselbe Bild, dessen genaue Erläuterung sich aus dem Vorhergehenden ergibt, zeigt folgender Versuch:

*) Der Versuch wurde, da er ein positives Resultat ergab, abgebrochen ohne das Kontraktionsmaximum, also das Tropfenminimum, abzuwarten. Die Zahl 14 ist daher möglicherweise zu klein.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

	Abnahme d. Tropfz.
a) Injektion von 0,8 ccm Adrenalin (1 : 5 Mill.)	7
b) Dieselbe Adrenalindose 4 Minuten nach einer Cocaininjektion 1 : 100 000	11
c) Injektion der Adrenalin-Cocainmischung	18
d) Adrenalin allein	3

Zur Erhöhung der Adrenalinwirkung durch Cocain bedarf es daher nicht unmittelbarer Aufeinanderfolge der Einführung der Substanzen, sondern auch mehrere Minuten (4 Minuten im vorliegenden Versuche) vorausgehende Cocaingaben steigern die Empfindlichkeit des Präparates für Cocain. Auch in diesem Versuche äußert sich wieder der Wirkungsvorzug des Cocain-Adrenalingemisches, ebenso die verminderte Erregbarkeit nach der Periode intensivster Gefäßverengerung.

Eine besondere Stellung nehmen Versuche ein, die eine Gruppenbildung aufweisen, wie sie Kahn[7]) (S. 254) beschriebt.

In Fig. 1 dieser Mitteilung gibt er eine Tropfenkurve dieser auf wechselnden Kontraktionszuständen beruhenden spontanen Schwankungen der Gefäßweite, mit denen sich rhythmische Kontraktionen der Skelettmuskulatur vergesellschaften können. Beifolgendes Versuchsprotokoll soll den Einfluß der beiden Mittel auf ein solches Präparat illustrieren:

Versuch XLII. 28. I. 1912.

Im Versuch A wird nach der Adrenalindurchströmung (1 ccm Adrenalin 1 : 5 Mill.) unter Schwankungen erst nach 6 Minuten das Kontraktionsmaximum erreicht: 32 Tropfen bis 22, Differenz: 10 gtt.

Im Versuch B, Cocain vor Adrenalin, kommt es erst nach 6 Minuten zur tiefsten Senkung der Tropfenzahl von 30 auf 23. Differenz: 7.

Nach Darreichung eines Cocain-Adrenalingemisches (Versuch C) wird die größte Verengerung der Gefäße schon nach 3 Minuten erzielt. Abnahme der Tropfenzahl: 27 bis 16. Differenz: 11.

Wenn hier die Tropfendifferenz zwischen Adrenalin und Adrenalin-Cocaingemisch ganz unbedeutend ist, also nicht zugunsten des Cocains herangezogen werden kann, so beweist doch der rasche Abfall der Kurve in C, daß das Zusammenwirken der beiden Pharmaca selbst in solchen unregelmäßig reagierenden Fällen den mächtigen stimulierenden Einfluß erkennen läßt, der sich in der Promptheit der Gefäßzusammenziehung als Antwort auf den starken Reiz äußert.

Mit großen Adrenalindosen ist bei der von uns angewendeten Cocaindose (1 : 100 000) ein den obigen gleichsinniges Resultat nicht erzielt worden. Möglicherweise war hier die Cocain- im Verhältnis zur Adrenalindose zu gering bemessen, oder es war schon ein Maximum der Adrenalinwirkung erreicht.

Versuch XXXVII.

0,3 ccm Adrenalin 1 : 1 Mill. 55—16 gtt. Differenz: 39.
Erst nach 53 Minuten wurde wieder die Tropfenzahl 57 erreicht.
0,3 ccm Adrenalin-Cocaingemisch 47—9. Differenz: 38.

Generated on 2019-10-04 22:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Wurde Cocain nach dem Adrenalin im Abklingen seiner Wirkung, wenn bereits der Höhepunkt der Kontraktion überschritten ist, eingespritzt, so war bei stärkeren Verdünnungen des Adrenalins (Versuch XV 1 : 10 Mill.) 4 Minuten bzw. 9 Minuten nach Eintritt des Kontraktionsmaximums kein Einfluß auf die Tropfenfolge mehr zu konstatieren. Ebenso (im Versuch XVII) 9 Minuten nach der intensivsten Gefäßverengerung. Dagegen schien es in zwei Versuchen, als ob das Cocain bei Anwendung höherer Adrenalindosen im Stadium des Kontraktionsnachlasses der Gefäße vasodilatorisch wirkte. Doch ist die Zahl der Versuche für einen sicheren Nachweis dieser vasodilatorischen Wirkung zu gering und weitere Beobachtungen erforderlich.

Zusammenfassung.

Betrachten wir die vorhergehenden Versuche, so ergibt sich unzweideutig der Schluß, daß durch Cocain die Adrenalinwirkung am stärksten gesteigert wird, wenn beide Substanzen zusammen injiziert werden, daß der Erfolg nach dieser Richtung hin sich verringert, wenn das Cocain unmittelbar oder einige Zeit vor dem Adrenalin dem Gefäßsystem einverleibt wird. Die Resultate am Laewenschen Präparate beweisen ferner, daß der Angriffspunkt des Cocains ein peripherer ist.

Die Versuche gestatten nun auch, zu der Beobachtung von Fröhlich und Loewi, daß eine einer subcutanen Adrenalininjektion nachfolgende intravenöse Cocaininfusion blutdrucksteigernd wirkte, Stellung zu nehmen. Nach Fröhlich und Loewi läge die Vermutung sehr nahe, im Blute des Versuchstieres sei von der subcutanen Injektion her noch ein Adrenalinrest vorhanden, der an sich nicht mehr ausreicht zu wirken, aber dadurch wieder wirksam wird, daß das Cocain die Adrenalinempfindlichkeit der Gefäßwände wieder steigert. Diese Annahme glauben aber Fröhlich und Loewi ablehnen zu müssen. Sie fanden nämlich (Versuch II), daß eine intravenöse Cocaininfusion, die $3^1/_2$ Minuten nach einer vorhergehenden intravenösen Adrenalininfusion erfolgte, nicht blutdrucksteigernd wirkte, während doch nach Weiß und Harris zu dieser Zeit noch Adrenalin im Blute kreisen müsse. Auch wir fanden am Laewen-Trendelenburgschen Präparate, daß eine 4—9 Minuten nach dem Adrenalin folgende Cocainlösung keine neuerliche Blutdrucksteigerung bewirkt. Das scheint auf den ersten Blick zusammen zu stimmen, bei näherer Überlegung zeigt sich jedoch, daß die Verhältnisse bei der subcutanen Adrenalininjektion ganz wesentlich anders liegen, als wenn bei intravenöser Infusion auf einmal eine bestimmte Dosis Adrenalin injiziert wird, deren Wirkung nunmehr allmählich abklingt. Denn wenn wir hier überhaupt an eine Resorption des Adrenalins aus dem subcutanen Depot denken, so würde diese zwar in sehr geringem Ausmaß, aber längere Zeit hindurch ständig, wenn

Digitized by Google Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

auch langsam abnehmend, vor sich gehen, und diese langsame Zufuhr von stets neuem Adrenalin ins Blut müßte doch ebenso wie in den Versuchen von Kretschmer zu einer wenn auch äußerst schwachen und langsam abnehmenden, so doch lang anhaltenden Blutdrucksteigerung führen. Tatsächlich zeigt in dem von Fröhlich und Loewi mitgeteilten Versuch V nach der subcutanen Injektion von Adrenalin der Blutdruck eine geringe, aber lang anhaltende Steigerung, und er beträgt zur Zeit der darauffolgenden Cocaininjektion immer noch 70 mm Hg gegenüber 50 mm vor der Adrenalininjektion. Wenn wir also annehmen dürfen, daß zu dieser Zeit die Zufuhr von Adrenalin aus dem subcutanen Depot ins Blut noch fortbesteht, so könnte die Wirkung desselben durch die Cocaininfusion nach uneren Versuchen ganz wohl gesteigert werden. Man könnte den Vorgang, wie wir ihn uns vorstellen, auch durch intravenöse Infusion nachahmen. Man brauchte nämlich bloß vor das Gefäß mit der Adrenalinlösung ein anderes mit Ringerlösung derart vorzuschalten, daß die Adrenalinlösung in dem Maße, als sie in die Vene abläuft, durch die nachfließende Ringerlösung ersetzt und demnach immer mehr und mehr verdünnt würde. Dann würde man vermutlich eine langsam abnehmende Blutdrucksteigerung erhalten, und nun könnte man kontrollieren, ob wirklich eine gleichzeitige intravenöse Cocaininfusion an anderer Stelle (z. B. in die Ohrvene) die abnehmende Wirkung des Adrenalins wieder zu steigern vermag. Ich würde das vermuten, war aber bisher nicht in der Lage, diese Vermutung durch den Versuch zu bestätigen.

Laewen kam, wie eingangs erwähnt, in seinen Experimenten zu dem Schluß, daß Cocain die Adrenalinwirkung nicht hemmt. Bei genauerem Studium aber läßt sich aus seinen Protokollen das Cocain (1 : 100 000) sogar als wirkungserhöhend auf den Adrenalineinlauf nachweisen.

Auch die Experimente Meyers lassen sich jetzt vielleicht an der Hand unserer Ergebnisse erklären. Er findet (z. B. Fig. 4, S. 96), daß die von einer Adrenalinlösung (1 : 300 000) an den Subclaviastreifen eintretende Verkürzung durch 1 proz. Cocainlösung aufgehoben wird, daß also Cocain in hoher Konzentration die Gefäßwirkung lähmt, daß aber nachher beim Wechsel auf Ringerlösung eine neue starke Verkürzung eintritt. Es liegt nahe, daran zu denken, daß Adrenalin und Cocain bei dem Wechsel auf Ringerlösung, der sich in kurzer Zeit vollzieht, nicht vollständig ausgewaschen wurden und der zurückbleibende Rest dieser Substanzen nun die zweite Kontraktion hervorrief. Ob diese Deutung zutrifft, müßten allerdings erst Versuche am Laewenschen Präparate zeigen. Dabei wäre auch die Frage zu berücksichtigen, ob eine 1 proz. Cocainlösung auch an diesem Präparat bei längerer Einwirkung die Adrenalinwirkung aufhebt.

Generated on 2019-10-04 22:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Deutung der Versuche.

Dadurch, daß die Eigenschaft an und für sich unwirksamer Cocaindosen, die Adrenalinwirkung zu erhöhen, auch am Laewen-Trendelenburgschen Präparat festgestellt wurde, ist die periphere Lokalisierung des Synergismus der beiden Substanzen außer Zweifel gesetzt. Auch bei Kaninchen ist jedenfalls eine periphere Wirkungsweise beider Substanzen vorauszusetzen; die Frage, ob sich dazu eine zentrale Wirkung addiert, muß offen gelassen werden.

Nur nebenher soll hier an die Versuche von Esch erinnert werden, der die lähmende Fähigkeit einer 1 proz. Cocainlösung auf den Ischiadicus des Kaninchens nach Adrenalinzusatz (0,025 bis 1 : 1000) höher fand, als ohne denselben. Er vergleicht die Wirkung des Adrenalins mit den Wirkungen der Beizen in der Farbtechnik.

Unseren Resultaten näher liegen die Versuche Kochmanns. Bei Durchspülung des Langendorffschen Herzpräparates mit Lösungen von 1 : 100 000 Cocain in Blutringerlösung wurde die Erregbarkeit des Myokards gesteigert. Von ihm aus ließen sich Extrasystolen auf schwächere Reize hin auslösen, als am Perikard.

Chiari und Fröhlich konnten durch Salzsäure- und Oxalsäurevergiftung die Erregbarkeit des sympathischen und autonomen Nervensystems für Adrenalin und Pilocarpin steigern.

In unserem Falle tritt Cocain nicht oder höchstens ganz schwach (vgl. oben S. 370) als Reiz für die Gefäßmuskulatur über die Schwelle, es erhöht nur vorübergehend die Reizbarkeit, worauf dann für einige Zeit eine Herabsetzung folgt. Daher handelt es sich hier nicht um eine Summation, sondern um eine Potenzierung der Wirkungen. Die überragende Wirkung des Adrenalin-Cocaingemisches über die der Adrenalinapplikation vorgeschaltete Cocaindarreichung läßt mit großer Wahrscheinlichkeit auf einen gemeinsamen Angriffspunkt beider Substanzen schließen, wobei die Frage, ob das Adrenalin auf die Myoneuraljunktion (Brodie und Dixon) oder auf Langleys rezeptive Substanz [Biedl[1]), S. 517] wirkt, natürlich nicht berührt wird. So ist, wie Meyer und Gottlieb[12]) (S. 558—559) betonen, ein „erklärendes Schema" für diesen Synergismus noch nicht gegeben.

Hypophysinwirkung.

Zum Schlusse möchte ich noch kurz erwähnen, daß ich auch eine größere Anzahl von Versuchen über den Einfluß des Cocains auf die Hypophysinwirkung am Laewenschen Präparat ausführte. Ich habe mit Pituglandol [La Roche*)] und Pituitrin (Parke Davis & Co.)

*) Für die freundliche Überlassung des Präparates bin ich der Firma zu großem Dank verpflichtet.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

gearbeitet, fand aber keine eindeutigen Resultate, weshalb ich auf diese Versuche nicht weiter eingehe, sondern mir bloß einige Bemerkungen über die Wirkung dieser Präparate gestatten möchte.

Als Grenzdosis für die gefäßkontrahierende Wirkung fanden wir bei Injektionen der Präparate mit der Pravazspritze in den Ringereinlauf 1 : 2000. In größeren Verdünnungen war eine deutliche Wirkung nicht zu erzielen. Bei geringer Dosierung ist die Reaktion reversibel (1 : 1000). Das Maximum der Kontraktion wird auch bei kleinen Dosen später erreicht, als beim Adrenalin, die Rückkehr zum anfänglichen Gefäßtonus erfolgt langsam. Bei höherer Kontraktion tritt eine Rückkehr zur Gefäßausgangsweite häufig nicht mehr ein.

Als Beispiel irreversibler Wirkung sei ein Versuch angeführt: Nr. 29, 0,2 ccm Pituglandol 1 : 100, die Tropfenzahl sinkt von 26 auf 7. Differenz: 19. Nach 2 Stunden ist sie erst auf 15 gestiegen.

Ich hätte die Resultate, die ja heute mit dem Hyphophysin von Fühner kontrolliert werden müßten, nicht mitgeteilt, wenn nicht Fröhlich und Pick gefunden hätten, daß Hypophysin, Pituglandol, Vaporole (B. W. & Co.) die tonuslosen Froschgefäße erweitern. Besonders deutlich präge sich die vasodilatorische Wirkung der Hypophysenpräparate aus, wenn man den schlaffen Gefäßen der Froschextremitäten durch Adrenalin 1 : 1 Mill. einen erhöhten Tonus verliehen hat. Bei den Fröhlich-Pickschen Versuchen hat es sich aber im Gegensatz zu unseren um Durchströmungsversuche mit hohen Konzentrationen gehandelt (1 : 2 Originalampullen auf 100 ccm Ringerlösung).

Unsere Resultate stimmen, wie ich finde, mit denen Kepinows[8]) (S. 252, Kurve 26) überein. Allerdings konnten wir ebenso wie Kepinow (Kurve 2a) in manchen Fällen erst eine kurz dauernde Erweiterung der Gefäße beobachten. der der gewöhnliche Kontraktionsablauf folgte.

Ergebnisse.

Cocain vermag bereits in außerordentlich kleinen Dosen (millionstel Grammen), intravenös beim Säugetier (Kaninchen) injiziert, die Erregbarkeit für Adrenalin während kontinuierlicher Durchströmung des Gefäßsystems mit letzterem zu erhöhen.

Am Laewen-Trendelenburgschen Präparate läßt sich die kontraktionssteigernde Wirkung des Cocains für Adrenalin ebenfalls nachweisen. Ein Cocain-Adrenalingemisch, also die gleichzeitige Applikation beider Substanzen, entfaltet die stärksten Wirkungen, während Cocain vor Adrenalin appliziert einen viel geringeren gefäßverengernden Einfluß ausübt, Cocain in der abklingenden Phase keine Wirkung mehr erkennen läßt. Der Steigerung der Adrenalinwirkung durch Cocain folgt häufig eine Erregbarkeitsabnahme für Adrenalin.

Generated on 2019-10-04 22:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Wie weit diese Resultate für die menschliche Therapie (Anästhesie und Kreislaufstörungen) nutzbar gemacht werden können, müssen klinische Studien lehren.

Hypophysenpräparate (Pituglandol, Pituitrin) üben in kleinen Dosen bei Ringereinwirkung eine vasokonstriktorische, reversible Wirkung auf die tonuslosen Froschgefäße aus.

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Hofmann, dem Vorstande des Institutes, für die Leitung dieser Arbeit, Herrn Professor Dr. Kahn, ersten Assistenten des Institutes, für die Unterstützung bei den Versuchen am Laewen-Trendelenburgschen Präparate meinen besten Dank zu sagen.

Literaturverzeichnis.

1. Biedl, Innere Sekretion, ihre physischen Grundlagen und ihre Bedeutung für die Pathologie. 2. Aufl. 1. 1913. Urban & Schwarzenberg.
2. Esch, P., Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung des wirksamen Bestandteils der Nebennieren in Verbindung mit Lokalanästheticis. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **64**, 84. 1910.
3. Froehlich, A., u. O. Loewi, Über eine Steigerung der Adrenalinempfindlichkeit durch Cocain. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **62**, 159. 1910.
4. Froehlich, A., u. E. P. Pick, Zur Kenntnis der Wirkungen der Hypophysenpräparate. II. Archiv f. experim. Pathol. u. Parmakol. **74**, 107. 1913.
5. Handowsky u. Pick, Über die Entstehung vasokonstriktorischer Substanzen usw. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **71**, 61. 1913.
6. Handowsky u. Pick, Untersuchungen über die pharmakologische Beeinflußbarkeit der peripheren Gefäßtonus beim Frosch. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **71**, 89. 1913.
7. Kahn, R. H., Zur Frage nach der Adrenalinämie nach dem Zuckerstich. Archiv f. d. ges. Physiol. **144**, 251. 1912.
8. Kepinow, Über den Synergismus von Hypophysisextrakt und Adrenalin. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **67**, 247. 1912.
9. Kochmann u. Daels, Wirkung des Cocains auf das Warmblüterherz unter besonderer Berücksichtigung der Extrasystole. Arch. internat. de Pharmacodyn. **18**, 41. 1908.
10. Kretschmer, Dauernde Blutdrucksteigerung durch Adrenalin und über den Wirkungsmechanismus des Adrenalins. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **57**, 423. 1907.
11. Laewen, Quantitative Untersuchungen über Gefäßwirkungen des Suprarenins. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **51**, 415. 1904.
12. Meyer, Hans, u. R. Gottlieb, Die experimentelle Pharmakologie usw. Wien, Urban & Schwarzenberg. 3. Aufl. 1914.
13. Meyer, O. B., Versuche mit Cocain-Adrenalin und Andolin an überlebenden Blutgefäßen. Zeitschr. f. Biol. **50**, 92. 1908.
14. Trendelenburg, P., Bestimmung des Adrenalingehaltes im normalen Blut usf. Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **63**, 161. 1910.

Generated on 2019-10-04 22:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

(Aus dem histologisch-embryologischen Institut München
[Vorstand: Prof. Dr. Mollier].)

Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung innersekretorischer Organe.

III. Biologische Versuche über die Wirksamkeit verschiedener Thyreoideapräparate.

Von
Dr. **Benno Romeis,**
zurzeit am Reservelazarett G München.

Mit 1 Tafel und 19 Tabellen.

(Eingegangen am 10. September 1915.)

I. Einleitung.

Im zweiten Teile meiner „Experimentellen Untersuchungen über die Wirkung innersekretorischer Organe" konnte unter anderem nachgewiesen werden, daß sich die von Gudernatsch entdeckte entwicklungsbeschleunigende Wirkung der frischen Thyreoidea auch durch Verfütterung von Trockenpräparaten der Schilddrüse erzeugen läßt. Dabei zeigte es sich bei einem Versuche, bei dem zwei verschiedene Thyreoideapräparate zur Anwendung kamen, daß die Stärke der Wirkung bei den einzelnen im Handel befindlichen Präparaten nicht gleich war. Es war daher zu vermuten, daß Fütterungsversuche an Kaulquappen die Möglichkeit bieten, die Wirkungsstärke von Organpräparaten auf biologischem Wege zu untersuchen. Von diesem Gesichtspunkte aus wurden in der vorliegenden Arbeit eine größere Anzahl von Thyreoideapräparaten hinsichtlich der Intensität ihrer Wirkung miteinander verglichen.

Dabei kamen folgende Präparate zur Untersuchung:
Jodothyrintabletten von den Farbfabriken Fr. Bayer & Co.
Tabl. glandul. Thyreoid. von E. Merck, Darmstadt,
Synergothyreoidintabletten von Poehl, Petersburg,
Thyreoideatabletten von Apotheker Struve, Görlitz,
Thyreoideatabletten mit Arsenikzusatz von Struve, Görlitz,
Thyreoidin. siccum „Hoffmann", Kurprinzenapotheke, Leipzig.
Thyreoidinpastillen, Hofapotheke, Dresden,

Generated on 2019-10-04 22:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Thyreoidintabletten von Engelhardt, Frankfurt,
Pastill. c. Aiodin von Hoffmann-La Roche, Basel,
Thyraden von Knoll & Co., Ludwigshafen,
Degrasin von Dr. Freund und Redlich, Berlin,
Tabloid Thyreoid. von Burroughs, Wellcome and Co., London.

Für die bereitwillige Überlassung von Probematerial bin ich den betreffenden Firmen zu Dank verpflichtet. Um gegen den Einwand, es möchte sich dabei um besonders sorgfältig hergestelltes Material handeln, sichergestellt zu sein, habe ich auch Kontrollversuche mit gleichen Präparaten, die in Apotheken gekauft wurden, angestellt. Sie haben immer übereinstimmende Resultate gegeben.

Die Verfütterung erfolgte in der Weise, daß die Pastillen o. dgl. in einer gläsernen Reibschale in etwas Wasser fein zerrieben wurden. Die mehr oder weniger trübe Flüssigkeit wurde dann in die Zuchtschale geschüttet. Außer den Präparaten erhielten die Tiere in gleichmäßiger Weise noch hinreichend Fischfutter, das sie gerne fraßen. Es sollten so etwaige Hungereinflüsse ausgeschaltet werden.

Als Zuchtgefäße dienten 800 ccm fassende Porzellanschalen. Das Wasser wurde in der Regel alle 24 Stunden aus einem großen mit abgestandenem Wasser gefüllten Glasballon erneuert.

Als Versuchstiere kamen Kaulquappen von Rana temporaria, Rana esculenta und Bufo vulgaris zur Verwendung; die genaueren Angaben werden bei der Beschreibung der einzelnen Versuche erfolgen. Die Stärke der Wirkung wurde aus der Beeinflussung der Körpergröße und der Entwicklung beurteilt. Die Körpergröße wurde teils am lebenden Tier, teils an Photographien sämtlicher Tiere ausgemessen. Das letztere Verfahren liefert natürlich die genauesten Resultate; infolge der zahlreichen dazu notwendigen Aufnahmen ist es aber kostspielig und zeitraubend.

II. Untersuchungen.

Versuch I.

Die zu diesem Versuche verwendeten Rana-temporaria-Larven stammen von einem Laichballen, der am 12. III. 1914 aus einer Kiesgrube bei München geholt worden war. Die Eier befinden sich beim Einbringen des Laiches etwa auf dem 16-Blastomerenstadium, sind also erst kurze Zeit vorher befruchtet worden. Sie werden dann in einem geräumigen Wasserbecken bei leichtfließendem Wasser ihrer weiteren Entwicklung überlassen.

Am 25. III. 1914 werden davon 135 gleich große Tiere auf je 9 gleichgroße Gruppen zu je 15 Stück verteilt. Bei Beginn der Fütterung am 26. III. 1914 haben die Tiere eine durchschnittliche Gesamtlänge von

Digitized by Google Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

16,8 mm; davon treffen 6,2 mm auf den Rumpf, 10,8 mm auf den Schwanz. Die Anlage der hinteren Extremitäten ist mit freiem Auge noch nicht sichtbar. Die Einteilung der Gruppen geschieht in folgender Weise:

Gruppe 1: Kontrolle: getrocknetes Froschfleisch und Pflanzen.
Gruppe 2: Frische Thyreoidea vom Pferd.
Gruppe 3: Thyreoideatabletten von Burroughs, Wellcome and Co., London.
Gruppe 4: Thyreoideatabletten von E. Merck, Darmstadt.
Gruppe 5: Thyreoideatabletten von Engelhardt, Frankfurt.
Gruppe 6: Thyradentabletten von Knoll & Co., Ludwigshafen.
Gruppe 7: Opothyreoidintabletten von Poehl, Petersburg.
Gruppe 8: Degrasin von Dr. Freund und Dr. Redlich, Berlin.
Gruppe 9: Jodothyrin von Bayer & Co., Elberfeld.

Jede Gruppe erhält am 26. III. 1914 1 Tablette. Nach 8 Stunden Wasserwechsel.

Am 30. III. bekommen die Tiere wiederum je eine Tablette. Nach 10 Stunden Wasserwechsel. Die Tablettentiere sind bereits deutlich kleiner als die mit frischer Thyreoidea und die nur mit Fischfutter gefütterten Tiere. Ferner werden bei ihnen die hinteren Extremitätenanlagen deutlich sichtbar.

31. III. Die Jodothyrintiere zeigen an ihren Schwänzen sehr starke Reduktionserscheinungen. Ebenso eine Kaulquappe von Gruppe 4 (Merck).

1. IV. Die Tiere von Gruppe 1, 2, 3, 4, 5 und 9 werden photographiert und nach den Aufnahmen ausgemessen. Die dabei erhaltenen Werte finden sich in Tabelle I zusammengestellt.

Es läßt sich daraus entnehmen, daß die Wirkung bis jetzt bei den Jodothyrintieren weitaus am stärksten ist. Dann folgt die mit den Merckschen Tabletten gefütterte Gruppe, dann Burroughs und Wellcome. Übereinstimmend mit letzteren liegen die Verhältnisse, wie sich durch Beobachtung feststellen läßt, bei Gruppe 6 (Thyraden Knoll), Gruppe 7 (Poehl) und Gruppe 8 (Degrasin). Am schwächsten wirkten von den verwendeten Präparaten die Tabletten von Engelhardt (Gruppe 5). Zwischen den Kontrolltieren und den mit frischer Schilddrüse gefütterten ist noch kein Unterschied festzustellen. Die geringen Maße der Jodothyringruppe beruhen, wie die getrennten Maße zeigen, sowohl auf einer Verkleinerung des Rumpfes wie des Schwanzes. Dementsprechend sind die Reduktionserscheinungen bei dieser Gruppe am stärksten. Diese Unterschiede gehen auch aus den beigefügten Photographien (Tafel II) hervor (Fig. 1: Kontrolle; Fig. 2: frische Drüse; Fig. 3: Burroughs, Wellcome; Fig. 4: Merck; Fig. 5: Engelhardt; Fig. 6: Jotothyrin).

Generated on 2019-10-04 22:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Tabelle I.

Versuch I. Messung am 1. IV. 1914.

Gruppe 1. Kontrolle			Gruppe 2. Frische Thyreoidea			Gruppe 3. Thyreoideatabl. Burr. and Welle.			Gruppe 4. Thyreoideatabl. Merck			Gruppe 5. Thyreoideatabl. Engelhardt			Gruppe 9. Jodothyrin		
Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Rumpflänge	Schwanzlänge
16,0	6,0	10,0	16,1	5,7	10,4	13,0	5,1	7,9	11,0	5,0	6,0	16,1	6,0	10,1	9,0	4,9	4,1
16,4	6,3	10,1	16,8	6,0	10,8	13,3	5,0	8,3	11,0	5,0	6,0	16,3	6,0	10,3	10,0	5,0	5,0
16,8	6,0	10,8	16,8	6,1	10,7	14,1	5,0	9,1	11,8	4,5	7,3	16,3	6,0	10,3	10,5	5,0	5,5
17,1	6,3	10,8	17,0	6,3	10,7	15,0	5,0	10,0	12,0	5,0	7,0	16,3	6,2	10,1	10,8	5,0	5,8
17,8	6,0	11,8	17,1	6,0	11,1	15,1	5,3	9,8	12,5	4,7	7,8	17,0	6,1	11,9	10,9	4,9	6,0
17,8	6,5	11,3	17,1	6,6	10,5	15,2	5,7	9,5	12,5	5,0	7,5	17,2	6,2	11,0	10,9	5,0	5,9
18,0	6,8	11,2	17,6	6,1	11,5	15,5	5,2	10,3	12,5	5,6	6,9	18,3	6,2	12,1	10,9	5,0	5,9
18,1	6,6	11,5	17,7	6,2	11,5	15,6	5,3	10,3	13,0	4,9	8,1	18,6	6,7	11,9	11,0	4,8	6,2
18,7	6,8	11,9	17,7	6,2	11,5	15,8	5,8	10,0	13,1	5,5	7,6	19,0	6,0	13,0	11,0	5,1	5,9
18,7	6,9	10,1	17,8	6,0	11,8	16,2	5,5	10,7	13,6	4,9	8,7	—	—	—	11,1	4,9	6,2
—	—	—	17,9	6,7	11,2	16,8	5.8	11,0	13,8	5,1	8,7	—	—	—	11,2	5,0	6,2
—	—	—	17,9	6,9	11,0	17,3	5,8	11,5	14,0	5,0	9,0	—	—	—	11,5	5,0	6,5
—	—	—	18,1	6,9	11,2	—	—	—	14,7	5,5	9,2	—	—	—	11,5	5,8	5,7
—	—	—	19,7	6,9	12,8	—	—	—	14,8	5,8	9,0	—	—	—	12,0	5,2	6,8
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	12,8	5,5	7,3
17,5	6,4	11,1	17,6	6,3	11,3	15,2	5,4	9,8	12,9	5,1	7,8	17,2	6,2	11,0	11,0	5,1	6,1

Generated on 2019-10-04 22:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Tabelle II.

Versuch I. Messung am 16. IV. 1914.

Gruppe 1. Kontrolle			Gruppe 2. Frische Thyreoidea			Gruppe 3. Thyreoideatabl. Burr. and Wellc.			Gruppe 4. Thyreoideatabl. Merck			Gruppe 5. Thyreoideatabl. Engelhardt			Gruppe 6. Thyradentabl. Knoll			Gruppe 7. Thyreoidintabl. Poehl			Gruppe 8. Degrasin Freund u. Redlich		
Gesamt-länge	Rumpf-länge	Schwanz-länge	Gesamt-länge	Rumpf-länge	Schwanz-länge	Gesamt-länge	Rumpf-länge	Schwanz-länge	Gesamt-länge	Rumpf-länge	Schwanz-länge	Gesamt-länge	Rumpf-länge	Schwanz-länge	Gesamt-länge	Rumpf-länge	Schwanz-länge	Gesamt-länge	Rumpf-länge	Schwanz-länge	Gesamt-länge	Rumpf-länge	Schwanz-länge
17,0	6,6	10,4	13,3	4,8	8,5	9,0	5,5	3,5	7,0	4,8	2,2	13,0	5,5	7,7	5,3	4,3	1,0	7,8	5,0	2,8	8,1	4,3	3,8
18,5	7,1	11,4	14,7	5,8	8,9	9,1	5,1	4,0	7,0	4,9	2,1	13,8	5,1	8,7	5,9	4,2	1,7	8,8	5,0	3,8	9,2	5,1	4,1
19,0	7,0	12,0	14,9	5,2	9,7	10,1	5,5	4,6	7,3	4,8	2,5	13,8	5,8	8,0	6,0	4,0	2,0	9,8	4,8	5,0	9,8	5,0	4,8
19,5	7,0	12,5	15,0	5,6	9,4	10,2	5,0	5,2	7,5	4,2	3,3	14,2	5,0	9,2	6,5	4,0	2,5	9,9	5,5	4,4	10,0	5,6	4,4
20,0	7,0	13,0	15,0	5,8	9,2	10,8	5,0	5,8	8,5	5,0	3,5	14,2	5,0	9,2	7,5	4.3	3,2	10,0	5,0	5,0	10,1	5,2	4,9
20,0	7,5	12,5	15,0	5,8	9,2	11,0	5.6	5,4	8,6	4,8	3,8	14,5	5,0	9,5	8,8	5.9	2,9	10,0	4,8	5,2	10,7	5,1	5,6
20,0	7,5	12,5	15,3	6,0	9,3	12,0	5,2	6,8	8,8	5,0	3,8	14,8	5,8	9,0	8,9	4,8	4,1	10.0	5,0	5,0	11,0	5,8	5,2
20,1	7,8	12,3	16,8	6,0	10,8	12,0	5,5	6,5	9,8	5,2	4,6	14,8	5,0	9,8	8,9	5.1	3,8	10,1	5,0	5,1	11,1	5,3	5,8
20,1	7,6	12,5	17,0	6,0	11,0	12,2	5,4	6,8	10,1	5,1	5,0	14,9	5,8	9,1	9,0	5,0	4,0	10,1	5,0	5,1	11,2	4,9	6,3
20,5	8,0	12,5	17,0	6,3	10,7	12,8	5,0	7,8	10,2	5.0	5,2	14,9	5,9	9,0	9,9	4,3	5,6	10,2	5,0	5,2	11,8	5,0	6.8
21,5	7,9	13,6	17,2	6,8	10,4	13,6	5,6	8,0	12,0	5.9	6,1	15,0	5,1	9,9	10,1	4,9	5,2	11,2	5,2	6,0	12,9	5,5	7,4
22,0	8,0	14,0	17,7	5,8	11,9	13,9	5,2	8,7	—	—	—	15,8	5,3	10,5	10,4	5,1	5,3	11,8	5,2	6,6	14,0	5,8	8,2
22,0	8,8	13,2	17,9	6,3	11,6	—	—	—	—	—	—	16,0	5,9	10,1	11,2	5,0	6,2	13,0	5,6	7,4	14,0	5,8	8,2
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	17,0	6,0	11,0	—	—	—	15,9	6,0	9,9	14,2	5,2	9,0
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	15,0	5,7	9,3
20,0	7,5	12,5	15,9	5,9	10,0	11,4	5,4	6,0	8,8	4,97	3,83	14,8	5,4	9,4	8,3	4,7	3,6	10,6	5.2	5.4	11,5	5,3	6.2

Generated on 2019-10-04 22:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

3. IV. Die Jodothyrintiere zeigen äußerst starke Reduktionserscheinungen. Bei einem sind bereits die 2 vorderen Extremitäten durchgebrochen, bei allen übrigen ist eine vordere Extremität sichtbar. Nach ihnen kommt in der Stärke der Reduktionserscheinungen Gruppe 4 (Merck); dann fast gleichstark Gruppe 6 (Thyraden); hierauf Gruppe 3 (Burroughs), Gruppe 7 (Poehl) und Gruppe 8 (Degrasin). Bedeutend schwächer sind die Erscheinungen bei Gruppe 5 (Engelhardt). Die mit frischer Drüse gefütterten Tiere weisen erst geringe Unterschiede gegenüber den Kontrolltieren auf.

4. IV. morgens: Die Jodothyrintiere sind alle tot. Bei 10 von ihnen sind beide vorderen Extremitäten als kleine, weiße Stummel sichtbar.

6. IV. Bei allen mit Thyreoideapräparaten gefütterten Tieren machen sich Reduktionserscheinungen an den Schwänzen geltend, nur Gruppe 5 (Engelhardt) besitzt noch völlig unversehrte Schwanzspitzen. Ebenso Gruppe 2 (frische Drüse), bei der aber von jetzt ab gegenüber den Kontrolltieren Unterschiede in der Größe sich bemerkbar machen.

Am 16. IV. werden sämtliche noch lebenden Tiere von Gruppe 1—8 photographiert und nach den Photographien gemessen. Dabei ergeben sich folgende Werte: (vgl. Tabelle II.)

Danach haben sich die Tiere von Gruppe 6 (Thyraden) und Gruppe 4 (Merck) am stärksten verkleinert; dann folgen die Gruppen 7 (Poehl), 3 (Burroughs) und 8 (Degrasin); in einigem Abstand Gruppe 5 (Engelhardt) und endlich Gruppe 2 (frische Drüse). Die Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen beruhen weniger auf Schwankungen in der Rumpflänge als vielmehr auf Differenzen in der Stärke der Schwanzreduktion. Diese kommt aber bei Gruppe 6 und 4 am stärksten zum Ausdruck (vgl. auch die Photographien auf Tafel II: Fig. 7: Gruppe 1 (Kontrolle); Fig. 8: Gruppe 2 (frische Drüse); Fig. 9: Gruppe 3 (Burroughs); Fig. 10: Gruppe 4 (Merck); Fig. 11: Gruppe 5 (Engelhardt); Fig. 12: Gruppe 6 (Thyraden); Fig. 13: Gruppe 7 (Poehl); Fig. 14: Gruppe 8 (Degrasin).

Was die Entwicklung betrifft, so ist Gruppe 5 (Engelhardt) hinter allen anderen Thyreoideagruppen zurück, auch hinter den mit frischer Drüse gefütterten Tieren, bei welchen wenigstens 3 Tiere je eine vordere Extremität entbunden haben, während bei Gruppe 5 erst ein einziges Tier eine sichtbare vordere Extremität besitzt. Bei allen übrigen Gruppen aber hat ein größerer oder kleinerer Teil der Tiere bereits 4 Extremitäten, am zahlreichsten bei Gruppe 7 (Poehl). In der Ausbildung der Extremitäten besteht zwischen den mit Thyreoideapräparaten und den mit frischer Drüse gefütterten Tieren ein nicht unbeträchtlicher Unterschied, der besonders an dem Aussehen der hinteren Extremitäten bemerkbar ist. Während nämlich die Tablettentiere kurze, ungegliederte, pigmentlose Stummel besitzen, sind die hinteren Extremitäten der mit

Digitized by Google Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

frischer Drüse gefütterten Tiere zwar klein, in ihren einzelnen Teilen aber gut ausdifferenziert.

Versuch II.

Zu diesem Versuche wurden große Kaulquappen von Rana temporaria verwendet, die bereits gut entwickelte hintere Extremitäten hatten und der Vollendung ihrer Metamorphose nicht mehr allzuferne standen. Die Tiere waren am 22. V. 1914 bei Poing in einem Weiher gefangen worden. Ihre Gesamtlänge betrug durchschnittlich 41,0 mm. Der Versuch zerfiel in 9 Abteilungen, deren jede aus 6 gleichentwickelten und etwa gleichgroßen Tieren bestand. Die einzelnen Gruppen wurden folgendermaßen gefüttert:

Gruppe 1: Fischfutter.
Gruppe 2: Frische Thyreoidea.
Gruppe 3: Thyreoideatabletten von Burroughs, Wellcome & Co.
Gruppe 4: Thyreoideatabletten von E. Merck.
Gruppe 5: Thyreoideatabletten von Engelhardt.
Gruppe 6: Thyraden von Knoll.
Gruppe 7: Thyreoideatabletten von Poehl.
Gruppe 8: Degrasin von Dr. Freund und Dr. Redlich.
Gruppe 9: Jodothyrin von Bayer.

Die erste Fütterung erfolgt am 23. V. 1914. Jede Gruppe bekommt je eine Tablette des betreffenden Präparates. Nach 4 Stunden wird in allen Schalen das Wasser erneuert.

Am 25. V. wird neuerdings je eine Tablette verabreicht. Wasserwechsel nach 8 Stunden.

Am 28. V. ist der Einfluß der Fütterung bei den einzelnen Gruppen bereits deutlich sichtbar. Bei allen Thyreoideatieren haben sich die hinteren Extremitäten weiter entwickelt, bei der Kontrollgruppe dagegen ist bloß geringer Fortschritt zu verzeichnen. Bei einer Messung der Gesamtlänge der Tiere werden folgende Resultate erhalten (vgl. Tabelle III):

Tabelle III.
Versuch II. Messung am 28. V. 1914. (Gesamtlängen.)

Gruppe 1. Kontrolle	Gruppe 2. Frische Thyreoid.	Gruppe 3. Bourroughs	Gruppe 4. Merck	Gruppe 5. Engelhardt	Gruppe 6. Thyraden	Gruppe 7. Poehl	Gruppe 8. Degrasin	Gruppe 9. Jodothyrin
38,5	38,0	27,0	27,0	27,0	24,0	25,0	29,0	21,5
39,0	39,0	28,0	27,0	29,5	24,5	25,5	29,0	23,0
40,0	41,0	28,2	27,5	30,0	24,5	26,0	29,0	23,5
41,0	41,0	30,5	27,5	33,5	26,8	27,9	31,0	25,0
44,0	41,0	32,0	28,0	34,0	27,0	29,0	34,5	27,0
45,0	42,2	33,5	29,5	35,5	28,5	30,0	36,0	27,5
41,25	40,37	29,87	27,75	31,58	25,89	27,23	31,42	24,58

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Danach ist die Abnahme am stärksten bei den mit Jodothyrin gefütterten Tieren. Auch Thyraden äußert starke Wirkung. Dann folgen die mit den Präparaten von Poehl und von Merck behandelten Tiere. Geringer ist die Wirkung bei den Burroughsschen Tabletten, noch schwächer wirken Degrasin und die Engelhardtschen Tabletten. Aber auch letztere haben immer noch stärkere Wirkung ausgeübt als die in frischem Zustande verfütterte Drüse, welche bisher nur geringe Abnahme der Gesamtlänge zur Folge hatte.

Zwei Tage später, am 30. V., erfolgt eine neuerliche Messung der Gesamtlängen (vgl. Tabelle IV).

Tabelle IV.

Versuch II. Messung am 30. V. 1914. (Gesamtlängen.)

Gruppe 1. Kontrolle	Gruppe 2. Frische Thyreoid.	Gruppe 3. Bourroughs	Gruppe 4. Merck	Gruppe 5. Engelhardt	Gruppe 6. Thyraden	Gruppe 7. Poehl	Gruppe 8. Degrasin	Gruppe 9. Jodothyrin
38,3	29,0	21,5	21,0	20,0	20.7	19,0	23,0	19,0
39,0	35,5	22,0	21,2	22,0	20,8	21,0	23,2	19,0
39,5	35.8	22,5	22,0	22,8	22,2	21,8	23,3	19,0
41,0	36,0	22,8	23,8	23,0	22.5	22,2	23,8	19,5
44,0	36,8	23,0	—	25,0	23.0	23,7	24,6	20,5
44,8	38,2	23,0	—	31,8	—	—	25,0	—
41,1	35,22	22,47	22,0	24,1	21,84	21,54	23,82	19,4

Hier weist nun die Jodothyringruppe die weitaus niedrigste Durchschnittsgröße auf. Nach ihr kommt als nächste Gruppe 7 (Poehl), der sich ohne wesentlichen Unterschied die mit Thyraden und Merckschen Tabletten gefütterten Gruppen anschließen. Dann folgt Gruppe 3 (Burroughs), Gruppe 8 (Degrasin) und endlich an letzter Stelle Gruppe 5 (Engelhardt). Bei den mit frischer Drüse gefütterten Tieren beginnt die Wirkung eben etwas stärker zum Ausdruck zu kommen.

Nach der Messung erhalten die einzelnen Gruppen neuerdings je eine Tablette des betreffenden Präparates mit der Wirkung, daß am anderen Tage bei Gruppe 3, 4, 6, 7 und 9 alle Tiere tot sind. Der Versuch wird infolgedessen abgebrochen.

Als wirksamstes Präparat erwies sich bei diesem Versuch das Jodothyrin von Bayer; ihm folgen die Präparate von Poehl, Knoll und Merck; an fünfte Stelle treten die Tabletten von Burroughs; die schwächste Wirkung zeigen die Degrasintabletten und besonders die Tabletten von Engelhardt.

Versuch III.

Da der rasche Tod der Tiere einzelner Gruppen der vorhergehenden Versuche mit den hohen Dosen in Zusammenhang gebracht werden muß, wurde noch ein weiterer Versuch angesetzt, bei dem geringere

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Mengen verabreicht werden sollten. Die verwendeten Tiere wurden am 30. V. an der gleichen Stelle gefangen wie die des Versuches II. Ihre durchschnittliche Gesamtlänge betrug 40,30 mm, die hinteren Extremitäten waren weit entwickelt, die vorderen Extremitäten aber noch nirgends durchgebrochen. Auch zeigten die Schwanzspitzen noch keinerlei Anzeichen einer Resorption. Die Tiere werden wieder in neun Gruppen zu je 6 Tieren eingeteilt, als Futter kommen die gleichen Präparate wie bei Versuch II zur Verwendung.

Am 31. V. 1914 erhalten die Tiere je eine halbe Tablette ins Wasser. Nach 5 Stunden wird das Wasser in sämtlichen Schalen gewechselt.

3. VI. Die Tiere bekommen wiederum je eine halbe Tablette. Nach 7 Stunden Wasserwechsel.

5. VI. Messung der Gesamtlängen (vgl. Tabelle V).

Tabelle V.

Versuch III. Messung am 5. VI. 1914 (Gesamtlängen).

Gruppe 1. Kontrolle	Gruppe 2. Frische Thyreoid.	Gruppe 3. Burroughs	Gruppe 4. Merck	Gruppe 5. Engelhardt	Gruppe 6. Thyraden	Gruppe 7. Poehl	Gruppe 8. Degrasin	Gruppe 9. Jodothyrin
41,5	38,5	27,1	25,0	30,0	25,5	23,9	31,9	22,9
42,9	40,0	32,3	27,2	31,0	26,8	26,5	33,6	23,0
43,1	40,0	34,8	30,0	34,0	28,2	27,2	33,8	25,0
46,0	40,0	35,0	31,0	37,0	29,6	27,5	34,0	25,1
46,0	40,5	40,0	31,8	39,5	30,1	29,0	34,9	25,5
46,5	43,0	41,0	31,8	—	36,0	—	38,1	—
44,33	40,33	35,03	29,47	34,36	29,37	26,82	34,38	24,3

Auch diesmal macht sich bei der Jodothyringruppe die stärkste Wirkung bemerkbar. Dann folgt in einigem Abstand Gruppe 7 (Poehl), dieser Gruppe 6 (Thyraden) und Gruppe 4 (Merck), dann Gruppe 5 (Engelhardt) Gruppe 8 (Degrasin), Gruppe 3 (Burroughs) und zuletzt Gruppe 2 (frische Thyreoidea). Am nächsten Tage gehen alle Jodothyrintiere zugrunde.

Am 7. VI. werden die Tiere nochmals gemessen (vgl. Tabelle VI).

Tabelle VI.

Versuch III. Messung am 7. VI. 14 (Gesamtlängen).

Gruppe 1. Kontrolle	Gruppe 2. Frische Thyreoid.	Gruppe 3. Burroughs	Gruppe 4. Merck	Gruppe 5. Engelhardt	Gruppe 6. Thyraden	Gruppe 7. Poehl	Gruppe 8. Degrasin	Gruppe 9. Jodothyrin
41,7	37,0	20,8	21,2	22,9	21,9	20,9	23,4	
43,0	38,2	22,8	21,2	23,1	22,0	21,0	24,8	
43,3	39,0	26,1	22,9	26,1	22,0	21,2	25,1	
45,5	41,1	27,9	23,5	27,0	22,8	22,1	26,6	
46,2	—	29,2	23,8	33,2	25,0	23,1	27,0	
46,5	—	29,9	24,3	—	25,9	—	31,0	
44,37	38,83	26,12	22,82	26,46	23,27	21,66	26,32	

Generated on 2019-10-04 22:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Da hier die Maßzahlen der tags vorher zugrunde gegangenen Jodothyrintiere fehlen, so nehmen die mit den Poehlschen Tabletten gefütterten Tiere die erste Stelle ein. Dann folgt wiederum Gruppe 4 (Merck) und Gruppe 6 (Thyraden). Dann in einigem Abstand Gruppe 3 (Burroughs), Gruppe 8 (Degrasin) und endlich Gruppe 5 (Engelhardt).

Versuch IV.

Zu diesem Versuch wurden kleine Bufonenkaulquappen (Bufo vulgaris) benützt, die aus einem am 1. VI. 1914 aus dem Dachauer Moos geholten Laichballen gezüchtet waren. Die Tiere waren zu Beginn des Versuches nach der Durchschnittszahl der vorgenommenen Messungen 10,15 mm lang (Körperlänge 4,35; Schwanzlänge 5,80). Die hinteren Extremitäten waren noch nicht zu sehen. Zur Verfütterung gelangten folgende Präparate:

Gruppe 2: Thyroidtabletten von Burroughs, Wellcome and Co.
Gruppe 3: Thyreoideatabletten von Merck, Darmstadt.
Gruppe 4: Thyreoideatabletten von Engelhardt, Frankfurt
Gruppe 5: Thyraden von Knoll & Co., Ludwigshafen.
Gruppe 6: Opothyreoidintabletten von Poehl, Petersburg.
Gruppe 7: Degrasin Dr. Freund und Dr. Redlich, Berlin.
Gruppe 8: Jodothyrin von Bayer, Elberfeld.
Gruppe 9: Aiodin von Hoffmann-La Roche, Basel.
Gruppe 10: Thyreoideatabletten der Hofapotheke Dresden.
Gruppe 11: Thyreoideatabletten der Kurprinzenapotheke Leipzig.
Gruppe 12: Thyreoideatabletten von Struve, Görlitz.
Gruppe 13: Thyreoideatabletten mit Arsenzusatz von Struve, Görlitz.

Mit Einschluß der Kontrollgruppe waren also 13 Abteilungen nötig, von denen jede aus 10 Quappen bestand.

1. VII. Beginn der Fütterung mit je einer halben Tablette. Nach 6 Stunden Wasserwechsel.

2. VII. Von Gruppe 13 (arsenhaltige Thyreoideatabletten von Struve) sind sämtliche Tiere bis auf 2 tot. Wahrscheinlich hängt das mit dem Arsenzusatz der Tabletten zusammen, da bei den Tieren von Gruppe 12 (Thyreoideatabletten von Struve) ohne Arsenzusatz nichts Besonderes zu bemerken ist.

Am 4. VII. erhält jede Gruppe je eine Tablette. Nach 8 Stunden Erneuerung des Wassers. Von Gruppe 1 (Kontrolle), 3 (Merck), 4 (Engelhardt), 7 (Degrasin), 8 (Jodothyrin), 9 (Aiodin), 10 (Dresden) und 12 (Struve) leben noch alle Tiere. Bei Gruppe 6 (Poehl) sind sechs gestorben; sie zeigen alle einen stark aufgeblähten Leib, was vielleicht mit dem starken Salzgehalt des Poehlschen Präparates in Verbindung steht. Bei zweien der Tiere sind die Schwanzspitzen gefältelt. Das gleiche

Digitized by Google Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-10-04 22:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Reduktionsanzeichen läßt sich noch bei folgenden Gruppen nachweisen: Gruppe 2 (bei 8 Tieren), Gruppe 3 (6), Gruppe 7 (1), Gruppe 8 (10), Gruppe 9 (1), Gruppe 10 (4), Gruppe 11 (1).

8. VII. Bei allen mit Jodothyrin gefütterten Tieren, welche den übrigen in der Entwicklung weit voraus sind, ist je eine vordere Extremität durchgebrochen. Sie ist aber noch ganz klein, weißlich und unentwickelt. In Gruppe 3 (Merck) ist bei einem Tier eine vordere Extremität zu sehen. Bei den Quappen von Gruppe 2 (Burroughs), die auch starke Reduktionserscheinungen am Schwanz aufweisen, ist noch keine vordere Extremität sichtbar. Die übrigen Gruppen sind alle noch viel weiter in der Entwicklung zurück. Einige Gruppen werden photographiert und gemessen [vgl. Tafel II, Fig. 15 (Kontr.), Fig. 16 (Burroughs), Fig. 17 (Merck), Fig. 18 (Jodothyrin), Fig. 19 (Struve) und Tabelle VII].

Tabelle VII.

Versuch IV. Messung der Gesamtlängen, Körper- und Schwanzlängen am 8. VII. 1914.

Gruppe 1. Kontrolle			Gruppe 2. Burr. and Wellc.			Gruppe 3. Merck			Gruppe 8. Jodothyrin			Gruppe 12. Struve		
Gesamtlänge	Körperlänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Körperlänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Körperlänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Körperlänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Körperlänge	Schwanzlänge
13,5	5,3	8,2	7,4	3,4	4,0	6,5	3,5	3,0	4,6	3,0	1,6	11,0	3,9	7,1
13,6	5,4	8,2	8,0	3,0	5,0	7,3	3,0	4,3	4,8	3,1	1,7	11,0	4,2	6,8
14,2	5,8	8,4	8,5	3,4	5,1	7,6	3,2	4,4	5,0	3,1	1,9	11,4	4,9	6,5
14,3	5,5	8,8	8,6	3,5	5,1	7,6	3,8	3,8	5,3	3,4	1,9	11,8	4,9	6,9
14,5	5,5	9,0	9,0	3,5	5,5	8,0	3,4	4,6	5,4	3,0	2,4	12,4	4,5	7,9
14,5	5,9	8,6	9,5	3,5	6,0	8,4	3,2	5,2	5,4	3,4	2,0	12,6	5,4	7,2
14,7	5,8	8,9	9,5	3,5	6,0	8,4	3,5	4,9	5,4	3,6	1,8	13,2	5,4	7,8
15,9	5,5	10,4	—	—	—	9,5	3,6	5,9	5,5	3,5	2,0	13,5	5,4	8,1
16,0	6,4	9,6	—	—	—	—	—	—	5,7	3,5	2,2	13,8	5,4	8,4
17,2	6,3	10,9	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
14,84	5,74	9,10	8,64	3,4	5,24	7,91	3,40	4,51	5,31	3,30	2,01	12,21	4,85	7,36

Am wirksamsten hat sich danach das Jodothyrinpräparat gezeigt, nach ihm das Mercksche Präparat. Ganz gering ist die Wirkung bei den Tabletten von Struve.

9. VII. Die Jodothyrintiere sind alle tot. Bei zweien von ihnen ist vorher auch die 4. Extremität noch durchgebrochen.

Am 11. VII. erfolgt eine Messung sämtlicher Gruppen (vgl. Tabelle VIII).

Generated on 2019-10-04 22:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Tabelle

Versuch IV. Messung der Gesamtlänge.

Gruppe 1. Kontrolle			Gruppe 2. Burroughs and Wellcome			Gruppe 3. Merck		
Gesamtlänge	Körperlänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Körperlänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Körperlänge	Schwanzlänge
13,5	5,2	8,3	6,6	3,4	3,2	6,1	3,8	2,3
13,6	5,4	8,2	6,8	3,6	3,2	6,1	4,0	2,1
14,3	5,8	8,5	7,6	3,0	4,6	6,8	3,0	3,8
14,3	5,5	8,8	7,9	3,2	4,7	7,0	3,5	3,5
14,4	5,5	8,9	7,9	3,4	4,5	7,0	3,5	3,5
14,6	5,8	8,8	8,4	3,4	5,0	7,3	3,0	4,3
14,8	5,8	9,0	8,4	3,5	4,9	7,9	3,5	4,4
16,0	5,6	10,4	—	—	—	8,1	3,8	4,3
16,0	6,4	9,6	—	—	—	—	—	—
17,4	6,3	11,1	—	—	—	—	—	—
14,89	5,73	9,16	7,66	3,36	4,3	7,04	3,51	3,52

Tabelle VIII

Gruppe 7. Degrasin			Gruppe 8. Jodothyrin	Gruppe 9. Aiodin			Gruppe 10. Hofapotheke Dresden		
Gesamtlänge	Körperlänge	Schwanzlänge		Gesamtlänge	Körperlänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Körperlänge	Schwanzlänge
9,4	3,7	5,7	Alle Tiere am 8. VII. 1914 gestorben	8,8	3,1	5,7	9,5	3,9	5,6
10,1	4,0	6,1		10,4	4,1	6,3	10,0	3,8	6,2
10,8	4,4	6,4		10,8	4,0	6,8	10,1	4,0	6,1
10,9	4,1	6,8		11,2	4,3	6,9	10,7	4,0	6,7
11,1	4,9	6,2		11,3	4,4	6,9	11,0	4,1	6,9
12,5	4,9	7,6		11,8	4,7	7,1	12,0	4,8	7,2
13,0	4,7	8,3		12,2	4,8	7,4	14,8	5,9	8,9
13,1	5,1	8,0		13,5	5,0	8,5	—	—	—
—	—	—		13,9	5,4	8,5	—	—	—
—	—	—		—	—	—	—	—	—
11,36	4,48	6,88		11,54	4,42	7,12	11,16	4,36	6,80

Danach weist nunmehr, nachdem die Jodothyrintiere bereits vor 3 Tagen alle zugrunde gegangen sind, Gruppe 3 (Merck Fig. 22), die niedrigsten Maßzahlen auf. Dann kommt Gruppe 2 (Burroughs Fig. 21) und Gruppe 6 (Poehl Fig. 25); in einigem Abstand Gruppe 5 (Thyraden Fig. 24), sodann Gruppe 10 (Dresden Fig. 23), Gruppe 7 (Degrasin Fig. 26), Gruppe 9 (Aiodin Fig. 27) und Gruppe 4 (Engelhardt Fig. 23). Zuletzt kommt Gruppe 11 (Leipzig Fig. 29), Gruppe 13 (arsenhaltige Tablette von Struve Fig. 31) und Gruppe 12 (desgl. ohne Arsen Fig. 30).

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

VIII.

Körper- und Schwanzlänge am 11. VII. 1914.

Gruppe 4. Engelhardt			Gruppe 5. Thyraden			Gruppe 6. Poehl		
Gesamtlänge	Körperlänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Körperlänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Körperlänge	Schwanzlänge
10,2	3,6	6,6	8,8	3,3	5,5	6,0	3,2	2,8
10,8	4,1	6,7	9,1	3,3	5,8	9,0	3,9	5,1
11,0	4,2	6,8	9,9	3,9	6,0	10,1	4,1	6,0
11,4	4,3	7,1	10,1	4,0	6,1	10,2	3,5	6,7
12,2	4,5	7,7	10,6	4,1	6,5	—	—	—
12,2	4,6	7,6	11,0	4,1	6,9	—	—	—
13,0	5,0	8,0	11,2	4,1	7,1	—	—	—
13,0	5,0	8,0	11,2	4,2	7,0	—	—	—
13,2	5,2	8,0	11,2	4,2	7,0	—	—	—
13,6	5,1	8,5	9,5	4,0	5,5	—	—	—
12,06	4,56	7,50	10,26	3,92	6,34	8,83	3,68	5,15

(Fortsetzung).

Gruppe 11. Kurprinzenapotheke Leipzig			Gruppe 12. Struve			Gruppe 13. Struve mit As.		
Gesamtlänge	Körperlänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Körperlänge	Schwanzlänge	Gesamtlänge	Körperlänge	Schwanzlänge
10,0	4,7	5,3	12,0	4,6	7,4	11,4	4,4	7,0
12,0	5,2	6,8	12,0	4,5	7,5	14,1	5,2	8,9
12,2	4,9	7,3	12,1	4,6	7,5	—	—	—
12,6	5,1	7,5	12,4	5,0	7,4	—	—	—
12,9	5,1	7,8	13,0	5,0	8,0	—	—	—
13,0	5,1	7,9	13,7	5,2	8,5	—	—	—
13,8	5,6	8,2	13,9	5,4	8,5	—	—	—
14,0	5,9	8,1	14,1	5,8	8,3	—	—	—
—	—	—	14,7	5,8	8,9	—	—	—
—	—	—	—	—	—	—	—	—
12,56	5,2	7,36	13,07	5,01	8,06	12,75	4,80	7,95

Diese letzten drei Präparate enthalten also die wirksame Substanz nur in geringer Menge.

Im Vergleich zur Durchschnittsgröße bei Beginn des Versuches sind die Tiere von Gruppe 8, 3, 2 und 6 kleiner geworden, die von Gruppe 5, 10, 7, 9, 4, 11, 13 und 12 sind dagegen in steigender Reihenfolge gewachsen. Indessen ist das Wachstum auch im günstigsten Falle (Gruppe 12) noch geringer als bei der Kontrollgruppe, so daß auch beim schlechtesten Präparat ein gewisser Einfluß nicht zu verkennen ist.

Generated on 2019-10-04 22:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Tabelle IX.

Versuch IV. Messung der Gesamt-, Körper- und Schwanzlänge am 16. VII. 1914.

Gruppe 2. Burroughs and Wellcome			Gruppe 4. Engelhardt.			Gruppe 5. Thyraden			Gruppe 9. Aiodin			Gruppe 10. Hofapotheke Dresden			Gruppe 11. Kurprinzenapoth. Leipzig		
Gesamt-länge	Körper-länge	Schwanz-länge	Gesamt-länge	Körper-länge	Schwanz-länge	Gesamt-länge	Körper-länge	Schwanz-länge	Gesamt-länge	Körper-länge	Schwanz-länge	Gesamt-länge	Körper-länge	Schwanz-länge	Gesamt-länge	Körper-länge	Schwanz-länge
4,5	3,0	1,5	5,5	4,0	1,5	4,7	3,5	1,2	4,7	3,0	1,7	6,5	3,3	3,2	10,6	4,5	6,1
5,0	3,1	1,9	7,0	3,3	3,7	5,3	3,5	1,8	7,7	3,5	4,2	7,4	3,6	3,8	11,2	4,6	6,6
6,1	3,1	3,0	7,9	3,6	4,3	5,5	3,9	1,6	8,5	3,6	4,9	7,7	3,5	4,2	12,9	5,5	•7,4
6,3	3,0	3,3	8,6	3,8	4,8	5,6	4,0	1,6	9,0	4,0	5,0	7,9	3,6	4,3	13,5	5,4	8,1
—	—	—	9,2	4,6	4,6	5,9	3,7	2,2	9,0	4,1	4,9	9,4	3,9	5,5	13,9	5,2	8,7
—	—	—	9,5	4,5	5,0	6,0	4,0	2,0	9,5	4,4	5,1	10,5	4,3	6,2	15,0	5,5	9,5
—	—	—	10,2	4,5	5,7	6,4	4,2	2,2	10,4	4,0	6,4	13,8	5,4	8,4	—	—	—
—	—	—	10,3	4,1	6,2	7,4	3,8	3,6	11,0	5,0	6,0	—	—	—	—	—	—
—	—	—	10,9	4,6	6,3	—	—	—	13,0	5,0	8,0	—	—	—	—	—	—
—	—	—	12,5	4,7	7,8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5,48	3,05	2,43	9,16	4,17	4,99	5,85	3,83	2,02	9,2	4,07	5,13	9,03	3,94	5,09	12,85	5,12	7,73

Generated on 2019-10-04 22:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

13. VII. Fütterung mit je einer Tablette; nach 8 Stunden Wasserwechsel.

Gruppe 1: Leben alle. Hintere Extremitäten als kleine Höcker sichtbar.

Gruppe 2: Es leben noch 4 Tiere; diese haben alle eine vordere Extremität.

Gruppe 3: Alle tot; alle je eine vordere Extremität. Schwanz sehr stark reduziert.

Gruppe 4: Leben alle. An den Schwänzen leichte Reduktionserscheinungen sichtbar. Hintere Extremität stärker entwickelt als bei Kontr.

Gruppe 5: Es leben noch 8 Tiere. Reduktionserscheinungen hier bedeutend stärker als bei Gruppe 4. Bei 3 Tieren je eine vordere Extremität durchgebrochen.

Gruppe 6: Alle tot; bei sämtlichen ist je eine vordere Extremität durchgebrochen. Schwanz sehr stark reduziert.

Gruppe 7: 8 Tiere tot; bei keinem ist eine vordere Extremität sichtbar.

Gruppe 9: Es leben noch 9 Tiere. Geringe Reduktionserscheinungen am Schwanz.

Gruppe 10: Kein Tier mehr gestorben. Größe der einzelnen Quappen sehr ungleichmäßig. Am Schwanz beginnende Reduktionszeichen.

Gruppe 11: Kein Tier mehr gestorben, keine Reduktionserscheinungen. Hintere Extremitätenhöcker nicht viel größer als bei Kontr.

Gruppe 12: 5 tot. Keine Unterschiede gegenüber den Kontrolltieren.

Gruppe 13: Alle tot. Aussehen wie bei Kontrollgruppe. Keine Reduktionsanzeichen.

16. VII. Messung von Gruppe 2, 4, 5, 9, 10, 11 und 12 [vgl. Tabelle IX und Tafel II, Fig. 32 (Burroughs), Fig. 33 (Engelhardt), Fig. 34 (Thyraden), Fig. 35 (Aiodin), Fig. 36 (Dresden), Fig. 37 (Leipzig)].

Tabelle X.

Versuch IV. Messung am 30. VII. 1914.

Gruppe 11. Kurprinzenapotheke Leipzig		
Gesamtlänge	Körperlänge	Schwanzlänge
11,0	4,9	6,1
16,5	5,9	10,6
17,2	7,0	10,2
19,2	7,2	12,0
15,98	6,25	9,73

Generated on 2019-10-04 22:21 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Bei den noch übrigen Gruppen zeigen sich demnach die bei Gruppe 2 verfütterten Tabletten (von Burroughs, Wellcome and Co.) am wirksamsten (Fig. 32), dann folgt Thyraden (Gruppe 5 Fig. 34), dann das Präparat der Dresdener Hofapotheke (Gruppe 10 Fig. 36), von Engelhardt (Gruppe 4 Fig. 33) und Aiodin (Gruppe 9 Fig. 35); fast ohne Wirkung ist das Präparat der Kurprinzenapotheke in Leipzig (Gruppe 11 Fig. 37). Bei diesen Tieren ist noch immer ein Wachstum festzustellen. Das letztere beweisen noch weiterhin die 14 Tage später am 30. VII. aufgenommenen Maße der überlebenden Tiere von Gruppe 11 [vgl. Tabelle 10 und Fig. 38 (Leipzig) und Fig. 39 (Struve)].

Als Gesamtergebnis des Versuches ergibt sich wiederum, daß das Jodothyrin das wirksamste der untersuchten Präparate ist. Nach ihm kommen die Merckschen Tabletten. Dann erst die Präparate von Burroughs, Wellcome and Co. und von Poehl, denen das Thyraden (Knoll) sehr nahesteht. Schwächere Wirkung haben die Marken von der Dresdener Hofapotheke, von Engelhardt, von Dr. Freund und Dr. Redlich (Degrasin) und von Hoffmann-La Roche (Aiodin). Sehr gering ist der Einfluß des Präparates der Leipziger Kurprinzenapotheke. Am schwächsten aber sind die von Struve hergestellten Tabletten.

Versuch V.

Als Versuchsmaterial dienten Rana-esculenta-Kaulquappen, die am 15. VII. 1914 bei Aubing gefangen worden waren. Ihre durchschnittliche Gesamtlänge betrug 40,5 mm. Die Tiere hatten in ihrer Kopfbildung usw. noch ganz das typische Aussehen der Kaulquappen. Die hinteren Extremitäten maßen durchschnittlich 3 mm; sie waren in Ober-, Unterschenkel und Fuß gegliedert, standen aber noch nicht in Beuge- und Abductionsstellung.

Geprüft wurden in diesem Versuche die gleichen Präparate wie bei Versuch IV. Es waren also wiederum 13 Abteilungen nötig, deren jede 6 Tiere zählte.

Am 18. VII. erhalten die Tiere die erste Tablette. Nach 8 Stunden Wasserwechsel.

Am 21. VII. sind noch keine wesentlichen Unterschiede nachzuweisen.

Am 22. VII. wird wiederum je eine Tablette verabreicht. Nach 4 Stunden Erneuerung des Wassers.

24. VII. Messung der einzelnen Tiere (vgl. Tabelle XI).

Auch dieses Mal tritt die Wirkung bei der Jodothyringruppe am raschesten hervor. Als nächste folgt Gruppe 3 (Merck). Schwachen Einfluß zeigen Gruppe 4 (Engelhardt) und 10 (Hofapotheke Dresden), gar keine Wirkung dagegen Gruppe 11 (Kurprinzenapotheke Leipzig) und Gruppe 12, 13 (Struve).

Generated on 2019-10-04 22:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Tabelle XI.

Versuch V. Messung der Gesamtlänge am 24. VII. 1914.

Gruppe 1. Kontrolle	Gruppe 2. Thyreoidea-tabl. Burroughs and Wellcome	Gruppe 3. Merck	Gruppe 4. Engelhardt	Gruppe 5. Thyraden Knoll	Gruppe 6. Opothyreoideatabl. Poehl	Gruppe 7. Degrasin Freund u. Redlich	Gruppe 8. Jodothyrin Bayer	Gruppe 9. Aiodin Hoffmann-la Roche	Gruppe 10. Thyreoidea-tabl. Hofapotheke Dresden	Gruppe 11. Kurprinzen-apotheke Leipzig	Gruppe 12. Thyreoidea-tabl. Struve	Gruppe 13. Thyreoidea-tabl. m. Arsen Struve
49,5	34,0	28,2	35,9	35,0	35,8	31,7	28,2	34,5	36,1	39,8	42,0	41,0
40,9	35,0	30,5	37,0	36,0	36,0	36,2	28,9	34,7	37,8	40,1	43,2	41,4
41,5	35,0	31,0	38,0	38,0	36,0	37,1	29,0	36,5	38,5	40,8	43,8	41,8
43,0	35,5	32,7	38,1	38,1	36,9	37,2	29,4	39,0	40,0	44,2	44,0	42,5
44,3	38,0	33,1	41,5	39,0	37,0	37,8	29,8	39,2	40,1	44,6	44,2	43,1
46,0	42,5	34,0	—	40,7	38,1	41,3	29,8	40,2	42,0	45,0	46,0	44,0
42,7	36,67	31,58	38,10	37,80	36,63	36,88	29,17	37,35	39,08	42,42	43,87	42,3

Tabelle XII.

Versuch V. Messung der Gesamtlänge am 25. VII. 1914.

Gruppe 1. Kontrolle	Gruppe 2. Thyreoidea-tabl. Burroughs and Wellcome	Gruppe 3. Merck	Gruppe 4. Engelhardt	Gruppe 5. Thyraden Knoll	Gruppe 6. Opothyreoideatabl. Poehl	Gruppe 7. Degrasin Freund u. Redlich	Gruppe 8. Jodothyrin Bayer	Gruppe 9. Aiodin Hoffmann-la Roche	Gruppe 10. Thyreoidea-tabl. Hofapotheke Dresden	Gruppe 11. Kurprinzen-apotheke Leipzig	Gruppe 12. Thyreoidea-tabl. Struve	Gruppe 13. Thyreoidea-tabl. m. Arsen Struve
40,7	30,1	21,9	34,1	33,0	23,3	26,2	20,8	29,9	34,5	40,0	42,0	40,5
41,0	32,5	23,3	35,2	33,0	26,5	34,1	21,3	31,1	35,5	40,0	43,2	41,4
41,5	32,5	23,5	36,0	36,2	27,5	34,3	21,7	32,2	36,2	41,0	43,8	42,3
43,0	32,7	24,0	37,4	37,5	28,1	36,0	22,2	32,2	38,8	44,1	44,2	43,9
44,2	35,0	24,1	40,5	38,1	28,9	36,0	22,5	35,9	39,0	44,6	45,0	43,9
46,5	39,9	25,9	—	40,0	29,0	38,1	24,2	37,0	41,0	46,0	46,0	44,0
42,82	33,78	23,78	36,64	36,3	27,22	34,12	22,12	33,05	37,5	42,62	44,03	42,72

Generated on 2019-10-04 22:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Tabelle XIII.

Versuch V. Messung der Gesamtlänge am 26. VII. 1914.

Gruppe 1. Kontrolle	Gruppe 2. Burroughs and Wellcome	Gruppe 3. Merck	Gruppe 4. Engelhardt	Gruppe 5. Knoll	Gruppe 6. Poehl	Gruppe 7. Freund und Redlich	Gruppe 8. Jodothyrin	Gruppe 9. Aiodin	Gruppe 10. Hofapoth. Dresden	Gruppe 11. Kurprinzen-apotheke Leipzig	Gruppe 12. Struve	Gruppe 13. Struve arsenhaltig
41,3	27,5	20,6	34,0	32,1	22,1	25,1	19,0	25,2	33,1	40,0	42,0	40,5
41,5	30,4	21,5	35,0	32,5	24,3	32,1	19,0	28,4	35,0	40,0	43,2	41,3
41,5	31,4	22,1	35,1	36,2	24,8	32,5	19,5	29,1	35,9	41,5	44,0	42,4
43,3	32,1	22,2	36,9	36,3	25,2	35,0	20,1	29,9	37,9	43,4	44,1	44,0
44,4	35,0	22,6	39,9	36,8	25,5	35,5	21,9	35,1	38,0	44,2	45,5	44,4
46,5	39,6	24,0	—	39,6	26,2	37,4	—	36,7	40,1	45,5	46,0	44,5
43,25	32,67	22,17	36,18	35,58	24,68	32,93	19,90	30,73	36,67	42,43	44,05	42,85

Tabelle XV.

Versuch V. Messung der Gesamtlänge am 27. VI. 1915.

Gruppe 1. Kontrolle	Gruppe 2. Burroughs and Wellcome	Gruppe 3. Merck	Gruppe 4. Engelhardt	Gruppe 5. Knoll	Gruppe 6. Poehl	Gruppe 7. Freund und Redlich	Gruppe 8. Jodothyrin	Gruppe 9. Aiodin	Gruppe 10. Hofapoth. Dresden	Gruppe 11. Kurprinzen-apotheke Leipzig	Gruppe 12. Struve	Gruppe 13. Struve arsenhaltig
41,2	24,8	19,4	34,0	31,8	20,0	23,0	19,0	—	31,8	39,6	42,0	40,5
41,4	29,0	20,3	34,0	32,0	21,5	30,4	19,0	26,0	32,0	40,0	43,2	41,3
42,4	29,1	20,5	34,6	35,0	21,9	32,2	19,5	27,0	33,4	41,5	44,0	42,0
43,4	30,0	20,8	35,0	35,2	—	34,4	20,1	27,5	36,8	43,2	44,2	44,2
44,4	34,0	22,2	39,0	35,5	22,2	34,5	21,9	34,5	37,1	44,0	45,0	44,6
46,6	37,6	—	—	39,2	22,6	35,1	—	35,4	38,8	45,2	46,0	44,7
43,23	30,75	20,64	35,32	34,78	21,84	31,60	19,90	30,08	34,98	42,32	44,07	42,38

Generated on 2019-10-04 22:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Bezüglich der Entwicklung stehen Gruppe 8 (Jodothyrin) und Gruppe 3 (Merck) an erster Stelle. Dann folgt Gruppe 6 (Poehl) und Gruppe 2 (Burroughs), gar keinen Unterschied im Äußeren gegenüber der Kontrolle zeigen Gruppe 11, 12 und 13.

Am nächsten Tage, 25. VII., erfolgt wiederum eine Messung (vgl. Tabelle XII).

Die Gesamtgröße der Jodothyrintiere ist demnach noch weiter zurückgegangen. Sehr beträchtlich ist auch die Größenabnahme bei Gruppe 3 (Merck); dann folgt Gruppe 6 (Poehl), hierauf in einigem Abstand Gruppe 9 (Aiodin), Gruppe 2 (Burroughs), und Gruppe 7 (Degrasin). Geringere Wirkung tritt bei Gruppe 5 (Thyraden), Gruppe 4 (Engelhardt) und Gruppe 10 (Dresden) hervor. Noch immer unbeeinflußt sind Gruppe 11 (Leipzig), Gruppe 12 und 13 (Struve).

Bei drei Tieren von Gruppe 8 (Jodothyrin) ist je eine vordere Extremität durchgebrochen; ebenso bei Gruppe 7 (Degrasin) und 9 (Aiodin). Bei Gruppe 2 (Burroughs) ist nur bei einer Quappe eine vordere Extremität zu sehen.

Wie schon die Maße vermuten lassen, sind an den Schwänzen der Tiere von Gruppe 8 (Jodothyrin), 3 (Merck) und 6 (Poehl) starke Reduktionserscheinungen zu beobachten. Bei Gruppe 10 (Dresden) sind noch keine vorderen Extremitäten durchgebrochen, dagegen sind deutliche Reduktionserscheinungen am Schwanz wahrnehmbar. Auch beginnt der Kopf etwas froschähnlich zu werden. Gruppe 11, 12 und 13 unterscheiden sich auch hinsichtlich Entwicklung in nichts von den Kontrolltieren.

26. VII. Neuerliche Messung (vgl. Tabelle XIII).

Die Jodothyringruppe steht noch immer an erster Stelle. Auf sie folgt wie tags vorher Gruppe 3 (Merck) und dann Gruppe 6 (Poehl). Gruppe 9 (Aiodin) ist in der Reihenfolge vor Gruppe 2 (Burroughs) und 7 (Degrasin) gerückt. Gruppe 5 (Thyraden), Gruppe 4 (Engelhardt) und Gruppe 10 (Dresden) lassen gegenüber den Maßen des vorhergehenden Tages nur geringe Unterschiede erkennen.

Um ferner einen Schluß auf den Stand der Entwicklung bei den einzelnen Gruppen zu gestatten, wurden in der nachfolgenden Tabelle die Beobachtungen über die Zahl der bei den einzelnen Gruppen bisher durchgebrochenen vorderen Extremitäten zusammengestellt.

Tabelle XIV.

Gruppe	8 (Jodothyrin)	6	Tiere	mit	je	einer	durchgebroch.	vorderen	Extremität
,,	6 (Poehl)	5	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,
,,	9 (Aiodin)	5	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,
,,	3 (Merck)	4	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,
,,	7 (Degrasin)	4	,,	,,	,,	,,	,,	,,	,,

28*

Generated on 2019-10-04 22:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Gruppe	5 (Thyraden)	3	Tiere	mit	je	einer	durchgebroch.	vorderen	Extremität
„	2 (Burroughs)	2	„	„	„	„	„	„	„
„	4 (Engelhardt)	1	„	„	„	„	„	„	„
„	10 (Dresden)	1	„	„	„	„	„	„	„
„	11 (Leipzig)	0	„	„	„	„	„	„	„
„	12 (Struve)	0	„	„	„	„	„	„	„
„	13 (Struve)	0	„	„	„	„	„	„	„
„	1 (Kontrolle)	0	„	„	„	„	„	„	„

Der starke Unterschied zwischen den beiden am extremsten wirkenden Tabletten (Jodothyrin und Struves Thyreoideatabletten) geht sehr klar aus einem Vergleich der Photographie, Tafel II, Fig. 40 (Jodothyrin) und Fig. 41 (Struve), hervor. In dem einen Fall fast fertig entwickelte Fröschchen, in dem anderen typische Kaulquappen, die in nichts eine Thyreoideawirkung erkennen lassen.

Die Messung am 27. VII. (vgl. Tabelle XV) zeigt in der Reihenfolge der Gruppen nur eine kleine Änderung hinsichtlich Gruppe 10 und 4.

Am 28. VII. sind alle Tiere von 8 (Jodothyrin) und 3 (Merck) tot. Bei allen von ihnen ist wie bei Gruppe 6 (Poehl) und 9 (Aiodin) je eine vordere Extremität zum Vorschein gekommen. Bei Gruppe 2 (Burroughs), 4 (Engelhardt) und 10 (Dresden) besitzt der größte Teil der Tiere vordere Extremitäten, während bei Gruppe 11, 12 und 13 noch immer nichts davon zu sehen ist.

Am 30. VII. erfolgt nochmals eine Messung der Gesamtlänge und der Körperlänge (vgl. Tabelle XVI).

Bei der Betrachtung der Tabelle ist zu berücksichtigen, daß die mit den beiden wirksamsten Präparaten gefütterten Gruppen (Jodothyrin und Thyreoideatabletten von Merck) in Wegfall kommen, da die Tiere bereits am 28. zugrunde gegangen sind. Von den anderen Gruppen lassen die mit den Struveschen Tabletten behandelten Quappen, wie auch die tags darauf angefertigten Photographien (Fig. 42) zeigen, so gut wie keinen Einfluß der Thyreoideaverabreichung erkennen. Dementsprechend weisen auch die Tiere dieser beiden Gruppen die größte Körper- und Schwanzlänge auf. Etwas kleiner sind die Kaulquappen von Gruppe 11 (Leipzig); der Leib ist bei ihnen etwas schmäler geworden, aber auch bei ihnen ist noch kein Anzeichen einer Reduktion der Schwanzspitze festzustellen. Die hinteren Extremitäten sind auch kaum weiter entwickelt als bei den Kontrolltieren. Ganz anders ist das Bild bei Gruppe 6 (Poehl) vgl. Fig. 43. Hier ist der Schwanz bis auf einen kurzen Stummel resorbiert, die hinteren Extremitäten sind sehr weit entwickelt, der Kopf ist kurz und gedrungen. Dementsprechend zeigt auch die Tabelle sowohl für die Gesamtlänge wie für die Körperlänge die niedrigsten Maße. Lange nicht so stark als bei der letztgenannten Gruppe ist die Entwicklungsbeschleunigung und Größenabnahme bei

Generated on 2019-10-04 22:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Tabelle XVI.

Versuch V. Messung der Gesamtlänge und Körperlänge am 30. VII. 1914.

Gruppe 1. Kontrolle		Gruppe 2. Burroughs and Wellcome		Gruppe 3. Merck		Gruppe 4. Engelhardt		Gruppe 5. Knoll Thyraden		Gruppe 6. Poehl		Gruppe 7. Freund und Redlich Degrasin	
Gesamtl.	Körperl.	Gesamtl.	Körperl.	Gesamtl.	Körperl.	Gesamtl.	Körperl.	Gesamtl.	Körperl.	Gesamtl.	Körperl.	Gesamtl.	Körperl.
42,1	15,5	20,6	11,3	Alle Tiere gestorben am 28. VII.		32,1	12,6	28,5	12,2	17,8	11,5	20,2	12,1
42,4	15,0	25,4	11,1			32,5	12,4	29,2	13,0	18,0	11,5	27,0	12,0
43,0	15,6	27,5	12,5			33,2	12,1	31,1	13,0	18,6	11,8	30,5	12,0
43,8	17,0	27,8	12,0			33,5	12,5	32,0	12,8	—	—	32,0	12,1
44,5	14,5	32,3	12,5			37,5	13,5	32,5	12,2	19,6	12,6	33,4	13,2
46,9	17,8	37,1	14,1			—	—	35,8	14,5	20,0	12,3	33,5	13,0
43,78	15,9	28,45	12,25			33,76	12,62	31,52	12,95	18,80	11,96	29,33	12,4

Tabelle XVI. Fortsetzung.

Gruppe 8. Jodothyrin		Gruppe 9. Aiodin		Gruppe 10. Hofapotheke Dresden		Gruppe 12. Kurprinzenapotheke Leipzig		Gruppe 12. Struve		Gruppe 13. Struve arsenhaltig	
Gesamtl.	Körperl.	Gesamtl.	Körperl.	Gesamtl.	Körperl.	Gesamtl.	Körperl.	Gesamtl.	Körperl.	Gesamtl.	Körperl.
Alle Tiere gestorben am 28. VII.		—	—	28,5	12,0	40,0	15,4	42,0	15,0	40,6	16,1
		23,5	12,1	30,5	12,8	40,3	15,0	44,3	16,2	41,2	15,3
		23,5	13,0	31,5	13,0	41,2	15,9	44,5	17,0	42,0	16,2
		26,1	12,1	35,0	13,2	43,0	16,1	45,0	17,0	44,2	17,5
		33,0	13,0	35,5	13,6	43,0	16,2	45,2	17,2	44,4	16,1
		34,0	13,0	38,0	14,0	44,4	16,0	46,0	16,8	45,0	17,0
		28,02	12,64	33,17	13,10	41,98	15,77	44,5	16,53	42,9	16,37

Generated on 2019-10-04 22:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Tabelle XVII.

Versuch	Gruppe	Verfüttertes Präparat	Versuchsdauer in Tagen	Absolute Abnahme	Abnahme gegenüber Anfangsgröße in Proz.	Absolute Abnahme pro Tag
I	2	Frische Thyreoidea	21	0,9	5,35	0,043
I	3	Thyreoideatabl. von Burroughs, Wellcome and Co.	21	5,4	38,14	0,257
I	4	Merck	21	8,0	47,62	0,381
I	5	Engelhardt	21	2,5	11,91	0,095
I	6	Knoll & Co., Thyraden	21	8,5	50,60	0,405
I	7	Poehl, Opothyreoidin	21	6,2	36,90	0,296
I	8	Dr. Freund und Dr. Redlich, Degrasin	21	5,3	31,55	0,252
I	9	Bayer, Jodothyrin	6	5,8	34,52	0,967
II	2	Frische Thyreoidea	7	5,78	14,78	0,826
II	3	Burroughs, Wellcome and Co.	7	18,53	45,19	2,647
II	4	Merck	7	19,00	46,34	2,714
II	5	Engelhardt	7	16,90	41,22	2,414
II	6	Knoll & Co., Thyraden	7	19,16	46,73	2,737
II	7	Poehl, Opothyreoidin	7	19,46	47,46	2,780
II	8	Dr. Freund und Dr. Redlich, Degrasin	7	17,18	41,90	2,454
II	9	Bayer, Jodothyrin	7	21,60	52,68	3,086
III	2	Frische Thyreoidea	7	5,47	12,35	0,781
III	3	Burroughs, Wellcome and Co.	7	18,18	41,04	2,597
III	4	Merck	7	21,48	48,49	3,069
III	5	Engelhardt	7	17,84	40,27	2,549
III	6	Knoll & Co. Thyraden	7	21,03	47,47	3,004
III	7	Poehl, Opothyreoidin	7	22,64	51,11	3,234
III	8	Dr. Freund und Dr. Redlich, Degrasin	7	17,98	40,59	2,569
III	9	Bayer, Jodothyrin	5	20,00	45,15	4,000
IV	2	Burroughs, Wellcome and Co.	10 15	−2,19 −4,67	−24,53 −46,01	−0,249 −0,311
IV	3	Merck	10	−3,11	−30,64	−0,311

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Tabelle XVII (Fortsetzung).

Versuch	Gruppe	Verfüttertes Präparat	Versuchsdauer in Tagen	Absolute Abnahme	Abnahme gegenüber Anfangsgröße in Proz.	Absolute Abnahme pro Tag
IV	4	Engelhardt	10 15	+1,91 −9,99	+18,82 − 9,75	+0,191 −0,066
IV	5	Knoll & Co., Thyraden	10 15	+0,11 −4,30	+ 1,08 −42,36	+0,011 −0,287
IV	6	Poehl, Opothyreoidin	10	1,32	−13,01	−0,132
IV	7	Dr. Freund und Dr. Redlich, Degrasin	10	+1,21	+11,92	+0,121
IV	8	Bayer, Jodothyrin	7	−4,84	−47,68	−0,691
IV	9	Hoffmann-La Roche, Aiodin	10 15	+1,39 −0,95	+13,69 − 9,37	+0,139 −0,063
IV	10	Thyreoideatabl., Hofapotheke Dresden	10 15	+1,01 −1,12	+12,53 −11,03	−0,101 −0,075
IV	11	Kurprinzenapotheke Leipzig	10 15	+2,41 +2,70	+23,75 +26,60	+0,241 +0,180
IV	12	Struve, Thyreoideatabl.	10	+2,92	+28,77	+0,292
IV	13	Struve, Thyreoideatabl. mit Arsen	10	+2,60	+25,61	+0,260
V	2	Burroughs, Wellcome and Co.	12	12,05	29,63	1,040
V	3	Merck	9	19,86	49,04	2,207
V	4	Engelhardt	12	6,74	16,64	0,562
V	5	Knoll & Co., Thyraden	12	8,98	22,69	0,748
V	6	Poehl, Opothyreoidin	12	21,70	53,58	1,808
V	7	Dr. Freund und Dr. Redlich, Degrasin	12	11,17	27,58	0,931
V	8	Bayer, Jodothyrin	9	20,60	50,86	2,289
V	9	Hoffmann-La Roche, Aiodin	12	12,48	30,81	1,040
V	10	Hofapotheke Dresden	12	7,33	18,10	0.608
V	11	Kurprinzenapotheke Leipzig	12	+1,48	+ 3,65	+0,123
V	12	Struve, Thyreoideatabl.	12	+4,00	+ 3,88	+0,333
V	13	Struve, Thyreoideatabl. mit Arsen	12	+2,40	+ 5,93	+0,200

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Gruppe 9 (Aiodin) und Gruppe 2 (Burroughs) (vgl. Fig. 44). Dann folgen der Größe nach die mit Degrasin (Gruppe 7) und Thyraden (Gruppe 5) behandelten Gruppen und schließlich Gruppe 10 (Dresden) und Gruppe 4 (Engelhardt). Für den Stand der Entwicklung bei den beiden letzten bietet Fig. 45 (Engelhardt) ein typisches Beispiel. Bei Gruppe 7 und 5 ist die Reduktion an den Schwanzspitzen etwas stärker.

Am 31. VII. 1914 wird der Versuch zusammen mit einer großen Zahl anderer Versuche abgebrochen.

III. Zusammenfassung.

Zum Schlusse seien nun die Resultate der beschriebenen Versuche in nachfolgender Tabelle XVII zusammengestellt.

Daraus geht unzweifelhaft hervor, daß die Präparate der einzelnen Firmen hinsichtlich der Stärke ihrer Wirkung nicht gleichwertig sind. Die Wirkungsweise ein und derselben Fabrikmarke bleibt dagegen bis auf geringe Schwankungen bei den einzelnen Versuchen, relativ betrachtet, ziemlich gleich. Um nun ihre Reihenfolge übersichtlicher zusammenzustellen, wurden ferner die Zahlen der absoluten täglichen Abnahme bei den einzelnen Gruppen zusammengezählt und in Tabelle XVIII und XIX eingeordnet.

Danach hat unter allen geprüften Präparaten das Jodothyrin übereinstimmend den raschesten Abbau von Körpersubstanz hervorgerufen. Nach ihm folgen die Thyreoideatabletten von Merck. Dem letzten Präparate ähnlich, aber doch etwas schwächer wirkend, erweisen sich die Opothyreoidintabletten von Poehl. In einigem Abstand folgen die Tabletten von Knoll (Thyraden), Burroughs, Hoffmann-La-Roche (Aiodin), Dr. Freund und Dr. Redlich (Degrasin). Noch schwächer wirken die Präparate von der Hofapotheke Dresden und die von Engelhardt. Während aber auch diese immerhin noch einen deutlichen charakteristischen Einfluß auf Entwicklung und Stoffwechsel ausüben, ist bei den Thyreoideapräparaten der Kurprinzenapotheke in Leipzig und von Struve in Görlitz beinahe jegliche Wirkung ausgeblieben. Wenn man nun bedenkt, durch welch geringe Mengen von Thyreoidea bei Kaulquappen schon deutliche Entwicklungsbeschleunigung hervorgerufen wird (vgl. die Arbeiten von Gudernatsch und Romeis), so ergibt sich, wie wenig von dieser wirksamen Substanz in den letztgenannten Präparaten enthalten ist.

Man könnte nun noch einwenden, daß die verschiedenartige Wirkung der einzelnen Präparate damit zusammenhängt, daß in den einzelnen Tabletten verschieden große Mengen von Schilddrüsensubstanz enthalten sind. Diesem Einwand wäre nun am einfachsten damit zu begegnen gewesen, wenn man übereinstimmend hohe Dosen gegeben

Generated on 2019-10-04 22:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

hätte. Das war jedoch schon aus dem einen Grunde nicht möglich, weil einzelne Firmen über die Menge der enthaltenen Schilddrüse keine näheren Angaben machen. Wieder andere geben die in den Tabletten enthaltene Thyreoideamenge im Trockengewicht, andere dagegen im Gewicht der frischen Drüse an. Und ferner sind bekanntlich nicht nur die Schilddrüsen verschiedener Tierarten, sondern auch die Drüsen ein und derselben Tierspezies je nach der Gegend hinsichtlich ihres Gehaltes an wirksamer Substanz außerordentlich verschieden.

Tabelle XVIII.

Verfüttertes Präparat	Summe der in den Versuchen I—V erzielten täglichen absolut. Abnahme
Jodothyrin von Bayer	11,033
Thyreoideatabletten Merck	8,682
Opothyreoidin Poehl	8,240
Thyraden von Knoll & Co.	6,883
Thyreoideatabletten von Burroughs	6,790
Degrasin von Dr. Freund und Dr. Redlich	6,085
Thyreoideatabletten Engelhardt	5,429

Tabelle XIX.

Verfüttertes Präparat	Summe der in Versuchen IV u. V erzielten täglichen absolut. Abnahme
Jodothyrin von Bayer	2,970
Thyreoideatabletten Merck	2,518
Opothyreoidin Poehl	1,940
Thyreoideatabletten von Burroughs	1,289
Aiodin Hoffmann-La Roche	0,901
Degrasin Dr. Freund und Dr. Redlich	0,810
Thyraden Knoll & Co.	0,737
Thyreoideatabletten Hofapotheke Dresden	0,507
Thyreoideatabletten Engelhardt	0,371
Thyreoideatabletten der Kurprinzenapoth. Leipzig	+0,364
Thyreoideatabletten von Struve, arsenhaltig	+0,460
Thyreoideatabletten von Struve	+0,625

Indessen fällt der Einwand bei genauerem Überlegen nicht stark ins Gewicht, denn kleinere Mengenunterschiede bei den einzelnen Tabletten können für den Ausfall des Versuches nicht so sehr von Belang sein, da die Tiere in keinem Fall die verfütterte Tablette ganz auffraßen;

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

immer waren nach der Fütterung noch Überreste der zerriebenen Tablette im Wasser vorhanden. Es handelt sich also tatsächlich nicht um Unterschiede in der Menge, sondern um Unterschiede in der Güte.

Die Frage, worauf aber nun der Unterschied der einzelnen Präparate beruht, könnte nur bei genauer Kenntnis ihrer Herstellungsweise beantwortet werden. Soweit es sich dabei um einfache Entfettungs- und Trocknungsprozesse handelt, und nicht, wie bei der Gewinnung des Jodothyrin um chemische, liegt die Vermutung nahe, daß der Unterschied nicht in der Methode, sondern in der mehr oder weniger großen Wirksamkeit des Ausgangsmaterials zu suchen ist. Vielleicht wird daher durch die vorliegenden Untersuchungen den betreffenden Firmen ein Weg gezeigt, der es ihnen erlaubt, das frische Ausgangsmaterial noch vor der Verarbeitung auf seine Wirksamkeit zu prüfen.

Darf aber nun aus den beschriebenen Versuchen der Schluß gezogen werden, daß die Wertstufe, die sich hier für die einzelnen Präparate hinsichtlich ihrer Wirkung auf Kaulquappen ergeben hat, auch für ihre Anwendung beim höheren Wirbeltier, besonders beim Menschen gilt? Der Sprung bei dieser Schlußfolgerung ist groß, aber ich glaube dennoch, daß er gewagt werden darf.

Als Stütze dafür lassen sich die Beobachtungen von Mayerle heranziehen. Dieser fand nämlich anläßlich seiner Untersuchungen über den Stoffwechsel bei künstlichem Hyperthyreoidismus, daß die Tabletten von Burroughs, Wellcome and Co. bei Hunden stärkere Wirkung ausübten als die Degrasintabletten von Dr. Freund und Dr. Redlich, ein Ergebnis, das sich vollständig mit dem vorliegenden deckt. Ferner wurde mir auch von erfahrenen Klinikern die gute Wirksamkeit des Merckschen Präparates bestätigt.

Eine gewisse Einschränkung scheint nur gegenüber dem Jodothyrin geboten. Obwohl sich gerade dieses Präparat in den vorliegenden Untersuchungen als außerordentlich wirksam erwies, mahnen doch die Versuche von Pick und Pineles zu gewisser Vorsicht.

Beide Autoren fanden nämlich, daß das Jodothyrin nicht imstande ist, die Folgen der Schilddrüsenexstirpation im Tierversuch aufzuheben. Sie kommen daher auf Grund des Ausfalles ihrer Versuche zur Annahme, daß das Jodothyrin keineswegs die Funktion der Schilddrüse zu ersetzen vermag und deshalb nicht das wirksame Prinzip der Schilddrüse darstellt. Daß von verschiedenen anderen Autoren (z. B. Ewald, Notkin, Magnus-Levy) auch durch Jodothyrinverabreichung sowohl beim Menschen wie im Tierexperiment positive Ergebnisse erzielt wurden, schreiben Pick und Pineles dem relativ hohen Jodgehalt des Jodothyrins zugute.

Diese Auslegung stimmt jedoch mit den bei den Kaulquappenversuchen erzielten Ergebnissen nicht völlig überein. Denn, wie sich

Generated on 2019-10-04 22:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

zeigte, läßt sich bei den Kaulquappen die spezifische Wirkung der Thyreoideafütterung, die sich in einer Beschleunigung der Entwicklung äußert, auch durch Jodothyrin hervorrufen, und zwar in stark beschleunigtem Maße. Das Endresultat ist allerdings nicht ganz gleich, insofern die Extremitäten der Jodothyrintiere unvollkommener entwickelt sind als bei gewöhnlichen Thyreoideatieren. Das dürfte aber zum Teil mit der überstürzten Entwicklung zusammenhängen. Daß die entwickelungsbeschleunigende Wirkung des Jodothyrins aber nur auf seinem Jodgehalt beruht, ist deshalb nicht wahrscheinlich, weil sich durch Jod (bzw. Jodsalze allein) eine derartige Beeinflussung nicht erzielen läßt (vgl. Romeis 1914/15).

Die Unterschiede zwischen den Ergebnissen von Pick und Pineles und den meinigen können nun darauf beruhen, daß entweder das von uns verwendete Jodothyrin nicht das gleiche ist, oder daß dasselbe auf den Organismus des höheren Wirbeltieres anders wirkt als bei Kaulquappen; beide Punkte sind wenig wahrscheinlich. Eine dritte Möglichkeit wäre aber, daß bei Exstirpation der Thyreoidea mehrere wirksame Stoffe dem Organismus entzogen werden, die wohl in getrockneten Thyreoideapräparaten und im Thyreoglobulin, nicht aber in dem Jodothyrin enthalten sind, welch letzteres ja sicherlich in diesem Zustande in der lebenden Drüse nicht vorgebildet ist, sondern erst bei der künstlichen Verarbeitung entsteht. Dann würde also das Jodothyrin zwar nicht alle, aber doch gewisse Wirkungen der Drüse auszuüben imstande sein, und zu diesen Wirkungen würde eben die der Entwicklungsbeschleunigung bei Kaulquappen gehören.

Als letzter Schluß aber ergibt sich aus vorliegender Arbeit, daß einige unserer deutschen Erzeugnisse ausländischen Präparaten an Wirksamkeit nicht nur gleichkommen, sondern sie sogar übertreffen. Die Folgerung daraus ergibt sich von selbst.

Figurenerklärung (Tafel II).

Die abgebildeten Tiere wurden lebend in natürlicher Größe mit Zeiß-Tessar F/6,3 aufgenommen. Zur Reproduktion wurden aus jeder photographierten Gruppe einige charakteristisch aussehende Tiere ausgewählt. Dadurch kann zwar leider kein vollständiges Bild vom Aussehen der einzelnen Gruppen gegeben werden, doch hätte die Wiedergabe sämtlicher Photographien einen unverhältnismäßig großen Raum beansprucht.

Fig. 1—6. Versuch I (Rana temporia). Beginn 25. III. 1914. Aufnahme am 1. IV. 1914. Fig. 1: Kontrolle; Fig. 2: Frische Thyreoidea; Fig. 3: Burroughs, Wellcome and Co.; Fig. 4: Merck; Fig. 5: Engelhardt; Fig. 6: Jodothyrin.

Fig. 7—14. Versuch I (Rana temporaria). Aufnahme am 16. IV. 1914. Fig. 7: Kontrolle; Fig. 8: Frische Thyreoidea; Fig. 9: Burroughs Wellcome and Co.; Fig. 10: Merck; Fig. 11: Engelhardt; Fig. 12: Thyraden Knoll; Fig. 13: Poehl; Fig. 14: Degrasin.

Generated on 2019-10-04 22:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Fig. 15—19. Versuch IV (Bufo vulgaris). Beginn am 1. VII. 1914. Aufnahme am 8. VII. 1914. Fig. 15: Kontrolle; Fig. 16: Burroughs; Fig. 17: Merck; Fig. 18: Jodothyrin; Fig. 19: Struve.

Fig. 20—31. Versuch IV (Bufo vulgaris). Aufnahme am 11. VII. 1914. Fig. 20: Kontrolle; Fig. 21: Burroughs; Fig. 22: Merck; Fig. 23: Engelhardt; Fig. 24: Thyraden, Knoll; Fig. 25: Poehl; Fig. 26: Degrasin; Fig. 27: Aiodin; Fig. 28: Hofapotheke Dresden; Fig. 29: Kurprinzenapotheke Leipzig; Fig. 30: Struve; Fig. 31: Struve (arsenhaltig).

Fig. 32—37. Versuch IV (Bufo vulgaris). Aufnahme am 16. VII. 1914. Fig. 32: Burroughs; Fig. 33: Engelhardt; Fig. 34: Thyraden, Knoll; Fig. 35: Aiodin; Fig. 36: Hofapotheke Dresden; Fig. 37: Kurprinzenapotheke Leipzig.

Fig. 38—39. Versuch IV (Bufo vulgaris). Aufnahme am 30. VII. 1914. Fig. 38: Kurprinzenapotheke Leipzig; Fig. 39: Struve.

Fig. 40—41. Versuch V (Rana esculenta). Beginn am 18. VII. 1914. Aufnahme am 26. VII. 1914. Fig. 40: Jodothyrin; Fig. 41: Struve.

Fig. 42—45. Versuch V (Rana esculenta). Aufnahme am 31. VII. 1914. Fig. 42: Struve; Fig. 43: Poehl; Fig. 44: Burroughs; Fig. 45: Engelhardt.

Literaturverzeichnis.

Biedl, Innere Sekretion. 2. Aufl. Berlin und Wien 1913.

Ewald, 14. Kongreß für innere Medizin 1896.

v. Fürth, Probleme der physiologischen und pathologischen Chemie. Leipzig 1912.

Gudernatsch, Feeding Experiments on Tadpoles. I. Archiv f. Entwicklungsmech. **35**. 1914.

— Feeding Experiments on Tadpoles II. Amer. Journ. of Anat. **15**. 1914.

Magnus-Levy, Zeitschr. f. klin. Med. **52**. 1904.

Mayerle, Beiträge zur Kenntnis des Stoffwechsels bei künstlichem Hyperthyreoidismus. Zeitschr. f. klin. Med. **71**. 1910.

Notkin, Wiener med. Wochenschr. 1895.

Romeis, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung innersekretorischer Organe II. Archiv f. Entwicklungsmech. **40** und **41**. 1914/15.

Wagner v. Jauregg und Bayer, Lehrbuch der Organotherapie. Leipzig 1914.

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-10-04 22:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Das Flimmern der Herzkammern.
(Weiterer Beitrag zur Pathogenese des Flimmerns.)

Von

Prof. Dr. C. J. Rothberger und Prof. Dr. H. Winterberg.

(Aus dem Institute für allgemeine und experimentelle Pathologie in Wien.)

Mit 4 Tafeln.

(Eingegangen am 10. September 1915.)

Die vorliegenden Untersuchungen bilden die schon früher[1]) in Aussicht gestellte, durch die Zeitumstände verzögerte Ergänzung unserer Abhandlung „Über Vorhofflimmern und Vorhofflattern[2])". Wir gelangten in derselben zu dem Schlusse, daß die Ursache des ganzen Flimmerphänomens ausschließlich in einer hochgradigen Tachysystolie gelegen sei, wogegen die bis dahin von uns und anderen angenommene dissoziierte Tätigkeit der einzelnen Muskelfasern, oder wie sich Lewis[3]) sehr bezeichnend ausdrückt, ihre „funktionelle Fragmentation" keine Rolle spielt. Diese zunächst nur aus den Verhältnissen an den flimmernden Vorhöfen abgeleitete Theorie erforderte eine weitere Prüfung durch Beobachtungen an den flimmernden Kammern, über die im folgenden berichtet werden soll.

Versuchsanordnung.

Die Anordnung unserer Experimente deckt sich im wesentlichen mit der Methode, welche wir bei den Untersuchungen des Flimmerns und Flatterns der Vorhöfe angewendet haben (l. c. S. 45). Als Versuchstiere benutzten wir dagegen diesmal nur ausnahmsweise Hunde, gewöhnlich jedoch mit Äther in Narkose gehaltene Katzen. Für diese Wahl war hauptsächlich der Umstand maßgebend, daß das Flimmern des Hundeherzens irreparabel ist und länger dauernde Versuche unmöglich macht. Dazu kommt noch, daß bei der Katze die durch die Zirkulationsunterbrechung bedingten störenden Erscheinungen (Krämpfe, Blähung

---

[1]) Rothberger und Winterberg, Über die Entstehung u. die Ursache des Herzflimmerns. Centralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankh. 6. Jahrg., S. 453. 1914.

[2]) Dieselben, Über Vorhofflimmern und Vorhofflattern. Archiv f. d. ges. Physiol. 160. 42. 1914.

[3]) Lewis, Klinik d. unregelmäßigen Herztätigkeit, übersetzt von O. Wuth. Würzburg 1914, S. 71.

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-10-04 22:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

des Herzens) bei wiederholten Flimmeranfällen später einsetzen und viel milder verlaufen. Auch das Katzenherz flimmert nach Reizung mit einem entsprechend starken Strome in vielen Fällen bis zum Tode fort, läßt sich aber fast immer wieder zu regelmäßigem Schlagen bringen, wenn man rechtzeitig, d. i. bei noch nicht allzuweit vorgeschrittener Blähung des Herzens, mit der Massage beginnt und sie ausdauernd (5—10 Minuten) fortsetzt. Einen guten Anhaltspunkt für die Möglichkeit der Wiederbelebung des flimmernden Katzenherzens, die in der beschriebenen Weise drei-, vier- und mehrmal hintereinander gelingt, gibt der vorhandene Muskeltonus. Solange sich das Herzfleisch noch hart und elastisch anfühlt, kann man mit ziemlicher Sicherheit auf einen Erfolg der Massage rechnen; dagegen bleibt dieser gewöhnlich aus, wenn der Herzmuskel weich und schlaff geworden ist.

Das Flimmern der Kammern wurde durch Induktionsströme (Kroneckers Apparat) erzeugt; die Reizung geschah an der Basis des rechten Herzens, wobei der Rollenabstand so lange verkleinert wurde bis den Reiz lange überdauerndes, oft nur durch Massage zu beseitigendes Flimmern auftrat.

Auch bei den folgenden Experimenten wählten wir die von Garten und Clement[1]) ausgearbeitete Methode der Differentialableitung, welche uns bei unseren früheren Versuchen am flimmernden Vorhofe des Hundeherzens so gute Dienste geleistet hatte (l. c. S. 46). Der ableitende Baumwollfaden wurde durch ein Gummibändchen gewöhnlich an der Herzspitze fixiert und mit den unpolarisierbaren Magazinelektroden von Noyons[2]) so verbunden, daß die Fadenebene ungefähr senkrecht zur Längsachse des Herzens stand. Auf die Verbindung der Elektroden mit bestimmten Enden der Saite haben wir nicht besonders geachtet. Unsere Aufgabe war, festzustellen, ob sich beim Flimmern der Kammern ebenso wie beim Flimmern der Vorhöfe regelmäßige Saitenausschläge von hoher Frequenz nachweisen lassen und ob sie auch in der weit von der Ableitungsstelle aufgenommenen Suspensionskurve entsprechend zum Ausdrucke kommen. Das Suspensionshäkchen wurde deshalb am Konusteil des rechten Ventrikels angebracht, also die größtmögliche Distanz von der Ableitungsstelle gewählt. Die Verkürzungskurven selbst zeichneten die von uns auch sonst gebrauchten von Rothberger[3]) erst jüngst näher beschriebenen Uhrfedern von 9 mm Breite und 0,2 mm Dicke, die zwar schleuderungsfrei arbeiten,

[1]) Clement, Über eine neue Methode zur Untersuchung der Fortleitung des Erregungsvorganges im Herzen. Zeitschr. f. Biol. 58, 110. 1912.

[2]) Noyons, Über Modifikationen unpolarisierbarer Elektroden. Zeitschr. f. biol. Techn. u. Methodik 1, 265. 1908.

[3]) Rothberger, Eine einfache Vorrichtung zur Verzeichnung von Suspensionskurven neben dem Elektrokardiogramm. Zeitschr. f. biol. Techn. u. Methodik 3, 335. 1914.

Generated on 2019-10-04 22:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

aber den oft außerordentlich schwachen Muskelbewegungen des flimmernden Herzens einen so großen Widerstand entgegensetzen, daß nicht immer genügend deutliche Ausschläge erhalten werden. Wir haben deshalb versuchsweise auch schmälere und dünnere Federn verwendet und ließen den Suspensionsfaden nicht wie sonst am unteren Ende, sondern etwa in der Mitte angreifen. Indem wir sodann die Bewegungen der Feder zwischen dem Angriffspunkte des Fadens und ihrem freien Ende registrierten, erzielten wir eine mehr oder weniger bedeutende Vergrößerung der mechanischen Kurve. Dieses Verfahren hat aber den Nachteil, daß das Ende der dünnen Feder leicht schleudert und in Eigenschwingungen gerät, die mit den durch den Fadenzug bewirkten Bewegungen interferieren. Gleichwohl gelang es uns auf diese Weise auch recht brauchbare Kurven zu schreiben, die selbst bei feinem Flimmern noch sehr ansehnliche mechanische Ausschläge zeigen. Diese Kurven sind durch den Vermerk „Hebelvergrößerung" kenntlich gemacht. Den zur Feder ziehenden Faden haben wir nie über Rollen geleitet, sondern wir suchten durch geeignete Stellung des Tierbrettes die ganze Zugwirkung ohne Reibungsverlust auszunützen. Für die Gewinnung guter Kurven ist natürlich auch eine passende Spannung der Feder von großer Bedeutung, die im einzelnen Falle nicht immer leicht zu finden ist.

Das Differentialelektrogramm der flimmernden Kammern.

Die Form des Differentialelektrogramms. Die von den flimmernden Kammern erhaltenen Differentialelektrogramme sind in Form, Größe und Richtung so verschieden, daß eine allgemein gültige Beschreibung nicht gut zu geben ist. Wir wollen deshalb an der Hand der Abbildungen (Tafel III bis VI) die häufiger beobachteten Typen besprechen.

In den meisten Fällen sieht man Bilder, welche durch die Fig. 2b, 4a, 5a, b, 6a, 9a und b gut repräsentiert sind. Sie zeigen Ausschläge von sehr wechselnder Größe und Form, die z. T. ihrem Aussehen nach sehr an die R-Zacken bei normaler Herztätigkeit und gewöhnlicher Ableitung erinnern, in unregelmäßigem Wechsel bald auf-, bald abwärts gerichtet und nicht selten von einer zweiten trägeren, flacheren, gleich- oder entgegengesetzt verlaufenden Erhebung nach Art der T-Zacke gefolgt sind. Andere Ausschläge gleichen mehr den atypischen Formen des Kammerelektrogramms, indem sie wie diese mit einer ersten steil nach oben oder unten gerichteten Schwankung beginnen, an die sich eine zweite entgegengesetzte Phase anschließt. Sie lassen sich jedoch ebenso wie die erstbeschriebenen meist leicht voneinander abgrenzen und insbesondere ist ihr Beginn unschwer zu bestimmen. Viel schwieriger ja oft unmöglich ist dies bei anderen elektrischen Komplexen. Von diesen möchten wir besonders zwei hervorheben. Bei dem einen handelt es sich,

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

wie z. B. in Fig. 2b, 4a, 6a, um eine eigentümliche Verschiebung des Saitenschattens nach oben, manchmal auch nach unten, wobei der Auf- und Abstieg der Kurve ganz besonders steil erfolgt, bei dem anderen wofür die Fig. 14a, b, c gute Beispiele liefern, um sehr rasch aufeinanderfolgende, mehr oder weniger superponierte steile Zacken und Zackengruppen, die sich von einer gemeinsamen Basis erheben.

Den Gegensatz zu den geschilderten Typen bilden Differentialelektrogramme, die sich aus fast vollständig formgleichen Ausschlägen zusammensetzen (Fig. 1a, 3c, e, 7c, 8a, b, 10, 20b). Wegen der überraschend großen Regelmäßigkeit im Differentialelektrogramm ist es vielleicht nicht überflüssig hier nochmals besonders hervorzuheben, daß in allen diesen Fällen das Flimmern der Kammern unzweifelhaft durch Beobachtung festgestellt wurde und bisweilen tödlich war. In den Experimenten, welchen die Fig. 1a, 8a, b entnommen sind, kam es zwar zu spontaner Erholung des Herzens, dagegen gehören die Fig. 3c, e, 7c und 20b Beobachtungen an, in denen das Flimmern letal und alle Wiederbelebungsversuche erfolglos waren, und in dem der Fig. 10 entsprechenden Versuche gelang es nur durch langfortgesetzte Massage das Herz zu regelmäßigem Schlagen zu bringen.

Die Formgleichheit der Ausschläge bleibt durchaus nicht während der ganzen Dauer des Flimmerns, sondern gewöhnlich nur zeitweise bestehen. Sie kann sich ferner gleich im Beginne (Fig. 1a) oder erst im späteren Verlaufe (Fig. 7c, 8a, b, c) sowie noch in den Endstadien des Flimmerns (Fig. 3c, e, 20b) einstellen. Die Registrierung einer solchen Periode gelingt am leichtesten, wenn man während des Flimmerns die Bewegung des Saitenschattens aufmerksam verfolgt und im geeigneten Augenblicke die Aufnahme macht. Verhältnismäßig häufig werden die elektrischen Schwankungen kurz vor dem Wiedereintritt der normalen Herztätigkeit auffallend gleichmäßig, doch kann die Erholung ebensogut bei in Form, Größe und Richtung wechselnden Oszillationen erfolgen (Fig. 11b, 14c, 16).

Zwischen den beiden Extremen, dem beständigen Formwechsel und der fast vollständigen Formgleichheit im Differentialelektrogramm gibt es alle möglichen Zwischenstufen. An den ersten Typus schließen sich die Fälle an, deren Differentialelektrogramm zwar ebenfalls der Gestalt, Größe und Richtung nach verschiedene Schwankungen zeigt, die aber im ganzen doch eine größere Regelmäßigkeit aufweisen, indem die eine oder die andere Form der elektrischen Schwankungen überwiegt und der Formreichtum überhaupt geringer ist, wie z. B. in Fig. 2b, dann in den Fig. 6b und 9c, die ein späteres Stadium des in Fig. 6a bzw. 9a und b abgebildeten, durch viel unregelmäßigere elektrische Komplexe ausgezeichneten Zustandes darstellen. Hierher gehören auch die Fig. 12a und 13b, die aus 2 verschiedenen Flimmeranfällen bei

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

demselben Tiere herausgegriffen sind, sowie Fig. 11a. — Im Anfange der Fig. 11a fällt überdies der regelmäßige Wechsel zweier verschiedener Formen im Differentialelektrogramm auf. Diese interessante Erscheinung, die sich hier nur auf einige wenige Flimmerschläge beschränkt, zeigen in noch ausgeprägterer Weise die Figuren 2c, 3b, 6c, 7a, 15 und insbesondere die Fig. 18 und 19c und d. Das Vorkommen vom Alternans im Differentialelektrogramm ist ebenso wie das formgleicher Oszillationen ein vorübergehendes Phänomen, das in jedem Stadium des Flimmerns auftreten kann. In Fig. 3b und 19d besteht die Verschiedenheit der miteinander wechselnden Formen hauptsächlich in Unterschieden der Ausschlagsgröße. Im letzteren Falle trat das Alternieren der hier durch ihre besondere Größe auffallenden Zacken bald nach Beginn des tödlichen Flimmerns eines Hundeherzens auf und blieb in gleicher Weise durch etwa 15 Sekunden bestehen. Im Versuche vom 31. III. 1915, dem Fig. 3b entnommen ist, war der Wechsel gleichgerichteter, aber verschieden großer Zacken eine überaus beständige und bei verschiedenen Flimmeranfällen sich fast jedesmal in ganz ähnlicher Weise periodisch einstellende Erscheinung. Im gleichen Experimente sieht man noch eine zweite Art von Alternans (Fig. 2c) sich aus einem Stadium unregelmäßigen Formwechsels im Elektrogramm entwickeln. Sie besteht aus dem Wechsel ungleich gerichteter Ausschläge mit ebenso entgegengesetzt verlaufenden Nachschwankungen. In Fig. 17 wiederum reihen sich zwar elektrische Komplexe, die beide nach abwärts dirigiert sind, aneinander; trotzdem besteht eine weitgehende Formverschiedenheit, welche namentlich den aufsteigenden Ast und die Nachschwankung betrifft.

Alternierende Form- und Richtungsunterschiede der Nachschwankung sind auch sonst nicht selten. In Fig. 6c und 7a verbinden sie sich mit Variationen der Zackengröße. Im letzteren Falle bildet sich die anfangs sehr deutliche Erscheinung im anschließenden Kurvenabschnitte (Fig. 7b) allmählich zurück, bis die fast vollkommene Gleichmäßigkeit der Fig. 7c erreicht wird. Ähnliche geringe Differenzen in der Richtung und Höhe der Zacken, sowie in der Form der Nachschwankung ohne regelmäßiges Alternieren, wie z. B. in Fig. 3b wird man kaum jemals gänzlich vermissen. Sie bilden den unmittelbaren Übergang zu den aus formgleichen Schwankungen zusammengesetzten elektrischen Kurven und sind manchmal auch im Elektrogramm des normal schlagenden Herzens vorhanden.

Größe des Differentialelektrogramms. Außer dem Formreichtum des Differentialelektrogramms fallen, wie z. T. schon erwähnt wurde, vor allem seine sehr variablen Größenverhältnisse auf. Neben außerordentlich großen Schwankungen, die bei der gewöhnlichen Saitenempfindlichkeit von $10^{-3} = 1$ cm fast die ganze Breite des

Generated on 2019-10-04 22:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Registrierpapiers einnehmen (Fig. 14a, b, c und 19c, d) finden sich auch ganz kleine Ausschläge (Fig. 2a, 4b, 9c, 11b, 15), die bei nicht ganz ruhiger Saite oder, wenn sie zwischen kompliziertere Komplexe eingestreut sind, nicht mehr mit Sicherheit erkannt und von ihrer Umgebung abgegrenzt werden können. Im allgemeinen sind die Ausschläge im Differentialelektrogramm beim Flimmern des Herzens höher, als während der normalen Schlagfolge, wenn auch das Mißverhältnis nur selten so ausgesprochen ist, wie in Fig. 19a und d.

Frequenz und Rhythmus der elektrischen Ausschläge im Differentialelektrogramm. Besondere Beachtung verdient die Frequenz und der Rhythmus der elektrischen Schwankungen während des Flimmerns. Die Frequenz bewegt sich beim Katzenherzen zwischen 400 und 800 pro Minute. Am häufigsten sind aber Werte von 500—600. Gegenüber der an den flimmernden Vorhöfen beobachteten Oszillationsfrequenz, welche nach unseren Befunden 3000 pro Minute erreichen und noch übersteigen kann, ist also die Frequenz der Ausschläge der flimmernden Kammer wesentlich geringer. Verfolgt man das Flimmern der Kammern vom Beginn bis zum Ende, d. h. bis zur spontanen Erholung oder bis zum Erlahmen des Herzens, so kann man im allgemeinen eine allmähliche Abnahme der Frequenz der elektrischen Ausschläge feststellen, wie z. B. in den Versuchen vom 31. 3. 1915 (Fig. 2 und 3), vom 20. 5. 1914 (Fig. 4) vom 22. 5. 1914 (Fig. 6) u. a. m. Doch erfolgt das Absinken nicht immer ganz regelmäßig, es kann sogar besonders kurze Zeit nach dem Einsetzen des Flimmerns die Oszillationszahl von selbst eine beträchtliche Steigerung erfahren (Fig. 19b, c, d, e).

Wenn sich das Herz spontan vom Flimmern erholt, so geschieht dies meist, noch bevor die Minutenfrequenz der elektrischen Schwankungen unter 400 gesunken ist, also bei einer Oszillationszahl, die von der normalen Pulsfrequenz noch weit entfernt ist. So hört in den Fig. 14c, 15 und 18 das Flimmern bei einer zwischen 400—500, in den Fig. 2d, 11b und 16 bei einer zwischen 500—600 gelegenen Minutenfrequenz auf und in dem kurzen in Fig. 1a und b dargestellten Flimmeranfall endet das Delirium sogar schon bei einer Undulationsfrequenz von 652 pro Minute. Sehr auffallend ist hier die urplötzliche Rückkehr zur normalen Schlagfolge, die in anderen Fällen ebenfalls nur durch einige wenige (Fig. 2d, 14c, 16) manchmal aber auch durch eine ganze Gruppe (Fig. 15) stärker verlangsamter elektrischer Ausschläge vermittelt wird.

Läßt man die flimmernden Kammern absterben ohne der stockenden Zirkulation durch Massage zu Hilfe zu kommen, so ist eine weitere Abnahme der Oszillationsfrequenz die Regel. Der Charakter der elektrischen Ausschläge ändert sich dabei in der Weise, daß die einzelnen Zacken viel breiter werden, träger ablaufen und beständig wechselnde Formen aufweisen. Aber auch hiervon gibt es Ausnahmen, so z. B.

Generated on 2019-10-04 22:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

in Fig. 3c, d, e. In Fig. 3c und e, zu einer Zeit, in der das Herz den Zustand des Wogens und Wühlens zeigte, ist die Formgleichheit der einzelnen Schwankungen sofort in die Augen fallend. In Fig. 3d bedarf es jedoch genauerer Betrachtung, um zu erkennen, daß auch hier ein regelmäßiger Wechsel von 3 verschieden gestalteten zu je einer Gruppe vereinten Ausschlägen vorhanden ist. Durch Massage kann die Oszillationsfrequenz wieder erheblich gesteigert werden, wie dies z. B. in Fig. 3d zutrifft, und es kann sogar dann noch Erholung eintreten. In dem Experimente, welchem die Fig. 3 entnommen ist, gelang die Wiederbelebung allerdings nicht.

Eine besondere Beachtung erfordert endlich der Rhythmus der elektrischen Schwankungen; da derselbe aber mit dem Rhythmus der mechanischen Tätigkeit des Herzens in enger Verbindung steht und gerade dadurch für unsere Untersuchungen bedeutungsvoll wird, ist es zweckmäßig die diesbezüglichen Tatsachen später gemeinsam zu beschreiben.

Die Zuckungskurve der flimmernden Kammern und ihre Beziehungen zum Differentialelektrogramm.

Bei der gewöhnlichen Methodik der Hebelschreibung kann von einer eigentlichen Zuckungskurve beim Flimmern der Kammern nicht gut die Rede sein. Man erhält gewöhnlich eine feinere und gröbere Zacken tragende, ganz unregelmäßig gewellte Linie, die offenkundig einer näheren Analyse des Flimmerphänomens nicht dienlich gemacht werden kann. Dagegen liefert das von uns eingangs beschriebene Verfahren, wobei die Bewegungen des Schattens einer durch Fadenzug mit dem Herzen direkt verbundenen elastischen Feder registriert werden, auch an den flimmernden Kammern im ganzen befriedigende Resultate, wenn auch nicht verschwiegen werden soll, daß es uns trotz aller Mühe in manchen Fällen auch dann nicht gelungen ist, brauchbare Kurven zu gewinnen. Meist bestehen die Verkürzungskurven aus ziemlich flachen Wellen, doch lassen sich unter günstigen Verhältnissen mitunter überraschend klare Bilder gewinnen (Fig. 2b, 3b, 4b). In unseren Abbildungen wird man ohne Mühe alle Übergänge von scharf abgesetzten auf den ersten Blick voneinander abgrenzbaren Ausschlägen bis zu ganz niedrigen, fast unmerklich ineinander übergehenden wellenförmigen Erhebungen auffinden können.

G r ö ß e der mechanischen Ausschläge. Die Größe der Verkürzungskurven wird hauptsächlich durch die Frequenz der Flimmerbewegung und durch die Dauer des Flimmerns bestimmt. Je höher die Frequenz ist und je länger das Flimmern besteht, desto flacher sind ceteris paribus die mechanischen Ausschläge. In gewissen Stadien des Flimmerns wirken daher die diese beiden Momente einander ent-

Generated on 2019-10-04 22:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

gegen. Im Beginne des Deliriums oder kurz darauf ist die Frequenz der Flimmerbewegung am größten, die Ausschläge sind daher, trotzdem die Ernährung der Herzmuskulatur noch wenig gelitten hat, sehr klein und oft kaum distinkt wahrnehmbar; sie wachsen später mit der Abnahme der Frequenz, bis bei längerer Dauer des Flimmerns dieser günstige Einfluß wieder durch die infolge der mangelhaften Blutversorgung zunehmende Muskellähmung überkompensiert wird. In den Endstadien des Flimmerns wird gewöhnlich nur noch eine gerade Linie ohne jedes Detail verzeichnet, obgleich das Auge den kraftlosen, aber langsamer über das Herz ablaufenden Kontraktionswellen wieder zu folgen vermag. Außer den genannten sind noch viele andere Umstände für die Größe der Verkürzungskurve von Bedeutung. Eine wichtige Rolle spielt die individuell sehr wechselnde Stärke der Flimmerbewegung, die Wahl der Suspensionsstelle, die Fadenspannung u. a. mehr, so daß die Verhältnisse im einzelnen Falle recht unübersichtlich werden können. Durch Entspannung des Suspensionsfadens infolge der im Verlaufe des Flimmerns zunehmenden Erschlaffung des Herzens können z. B. die Ausschläge kleiner, aber auch größer werden, je nachdem die ursprüngliche Spannung gerade optimal oder etwas zu stark war. Von Spannungsänderungen rühren auch die in unseren Kurven häufig zu beobachtenden periodischen Abflachungen der Wellen her, wenn das Herz durch die künstliche Ventilation stärker gehoben oder durch Zuckungen des Tieres aus seiner Lage gebracht wird.

Alternieren in den Suspensionskurven. Ähnlich wie die elektrischen zeigen auch die mechanischen Ausschläge bisweilen ein regelmäßiges Alternieren. Sehr deutlich ist dies z. B. in Fig. 19d, wo der kleineren elektrischen Schwankung wahrscheinlich die höhere mechanische Welle entspricht, wie dies ja auch zuweilen bei dem Alternans des im Sinusrhythmus schlagenden Herzens vorkommt. In Fig. 7a fällt ebenfalls das Alternieren der Zuckungsgröße mit einem Wechsel in der Höhe und Form der elektrischen Oszillationen zusammen. Doch sind beide Phänomene keineswegs voneinander abhängig. So alternieren in Fig. 2c und 3b nur die elektrischen Komplexe bei gleicher Stärke der mechanischen Ausschläge.

Kurven mit Hebelvergrößerung. Um auch bei hoher Frequenz der Flimmerbewegung noch lesbare Verkürzungskurven zu erhalten, haben wir, wie eingangs erwähnt wurde, in manchen Versuchen sehr dünne und schmale Uhrfedern verwendet und dieselben mit verschiedener Hebelvergrößerung schreiben lassen. Die so gewonnenen Kurven sind viel ansehnlicher, die Ausschläge sind manchmal so groß, daß man gar nicht glauben würde, daß sie von einer flimmernden Herzkammer herrühren (s. Fig. 8a und b, 9a, b, c, 11a, 17). Außerdem sieht

Digitized by Google Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

man einer solchen mit Hebelvergrößerung geschriebenen Kurve auch leicht an, wo sie etwa durch Schleuderung entstellt ist. Dies kommt, wie eingangs erwähnt, in der Tat leider nicht selten vor. Bei stärkerer Schleuderung werden die Fuß- und Gipfelpunkte verschoben und die Eigenschwingungen der Feder können sich je nach ihrer Stärke gegenüber der eigentlichen Flimmerbewegung mehr oder weniger geltend machen und zu verschiedenen Interferenzerscheinungen führen. In Fig. 10 ist die Eindellung der Wellenberge auf diese Weise entstanden. Das geht manchmal so weit, daß statt einer zwei in verschiedener Stellung zueinander superponierte Erhebungen erscheinen. Indem sich ferner die beiden Wellenzüge bald verstärken bald abschwächen, kommt es stellenweise zur Entstehung auffallend hoher, bzw. niedriger Ausschläge. In Fig. 11b demonstrieren wir absichtlich wie in der postundulatorischen Pause an den folgenden Normalschlägen und zwischen diesen die sehr beträchtlichen Eigenschwingungen rein hervortreten, welche während des Flimmerns zu einer fortwährend wechselnden Deformierung der mechanischen Kurve führen. Ähnliche Störungen, bald mehr bald weniger ausgeprägt, zeigen sehr viele der mit Hebelvergrößerung geschriebenen Kurven, die deshalb nur mit großer Vorsicht zur Beurteilung der mechanischen Vorgänge herangezogen werden dürfen.

Die Frequenz der Flimmerbewegung. Die Frequenz der Flimmerbewegung liegt innerhalb derselben Grenzen wie die der Oszillationen im Differentialelektrogramm. Sie beträgt also 400—800 pro Minute.

Flimmern, Flattern und Wogen. Stärke und Frequenz der Flimmerbewegung bestimmen zusammen die Erscheinungen, welche gewöhnlich als Flimmern, Flattern oder als Wogen und Wühlen bezeichnet werden. Bei hoher Frequenz 450—800 pro Minute und schwachen mechanischen Ausschlägen entsteht das als Flimmern bezeichnete Bild; das Auge nimmt an der feuchten Oberfläche des Herzens ein unaufhörliches Glitzern wahr, das dem überaus feinen und raschen Muskelspiel entspricht. Verlangsamt sich die Frequenz der Flimmerbewegung bevor noch die Zirkulationsunterbrechung ihren lähmenden Einfluß geltend machte, so erhält man den Eindruck des Flatterns, wobei die einzelnen Zuckungen gerade noch voneinander unterscheidbar sind. Unter besonders günstigen Umständen können aber auch Kontraktionen von höherer Frequenz als 450 so kräftig sein, daß sie als Flatterbewegung deutlich wahrnehmbar bleiben. So imponierte der in Fig. 18 dargestellte Zustand trotz der nahe an 500 heranreichenden Minutenfrequenz als Flattern und dementsprechend erscheinen auch in der ohne Hebelvergrößerung geschriebenen Verkürzungskurve auffallend kräftige Ausschläge.

Damit stimmen auch neuere Angaben von Hoffmann und Magnus-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Alsleben[1]) annähernd überein, welche fanden, daß der Ventrikel des Katzenherzens eine Maximalfrequenz von 550 Schlägen aufzubringen vermag. Doch ist zu bemerken, daß diese Autoren ganz richtig beschleunigtes Schlagen und Flattern identifizieren und daß ihre Ausdrucksweise „Schlagen" sich nicht auf die übliche und von uns streng festgehaltene Beurteilung durch den Eindruck auf das Auge bezieht, sondern daß sie annehmen, „daß Flattern oder noch koordiniertes Schlagen vorliegt, wenn die Kurve der Vorhof- bzw. Kammerbewegung ebensoviel Ausschläge anzeigt, wie Reize appliziert sind und diese Ausschläge eine gewisse Regelmäßigkeit zeigen (l. c. S. 145[2])."

Die Abhängigkeit der Kontraktionsstärke von der Frequenz der Muskelbewegung einerseits und von dem Ernährungszustande der Muskulatur anderseits bringt es mit sich, daß die Kammern während oder unmittelbar nach einer elektrischen Reizung sowie bei kürzerer Dauer einer Reizwirkung das Bild des Flatterns im späteren Stadium dagegen das des Flimmerns darbieten, auch wenn die Frequenz in beiden Fällen ungefähr gleich ist.

Vorgänge bei der Erholung vom Flimmern. Während beim Flimmern der Vorhöfe dem Eintritte der normalen Schlagfolge fast regelmäßig eine deutliche Periode von Flattern vorangeht, ist dies bei den Kammern durchaus nicht immer der Fall. Der Grund hierfür liegt darin, daß die Blutversorgung der flimmernden Vorhöfe im wesentlichen ungestört bleibt, sodaß die Kontraktionsstärke nur von der Schlagfrequenz abhängt. Dagegen bieten die in ihrer Kontraktilität viel mehr geschädigten Kammern oft noch unmittelbar vor der spontanen Erholung das Bild feinsten Flimmerns, auch wenn die abnorme Reizbildung sich schon so weit verlangsamt hat, daß sie an sich die Entstehung der kräftigeren Flatterbewegung gestatten würde. Manchmal nimmt indessen die Frequenz der Flimmerbewegung vor dem Eintritt der spontanen Erholung (Fig. 15) so rasch ab, daß trotz der Ernährungsstörung durch den vorangegangenen längeren Flimmeranfall die Kraft

---

[1]) P. Hoffmann und E. Magnus-Alsleben, Über die Maximalfrequenz, in der die Teile eines Warmblüterherzens zu schlagen vermögen. Zugleich Versuche über die Entstehung der Arrhythmia perpetua. Zeitschr. f. Biol. **65**, 139. 1914.

[2]) Am Vorhofe liegt nach Hoffmann und Magnus-Alsleben die Grenze zwischen Schlagen und Flimmern für Kaninchen, Katze und Hund bei 800, 700, 600 Kontraktionen pro Minute. Wir fanden in unserer ersten Arbeit, daß beim Vorhof des Hundes die Grenze für die mechanische Registrierbarkeit bei 800—900 Kontraktionen pro Minute liegt, was mit den Angaben von Hoffmann und Magnus-Alsleben ziemlich übereinstimmt. Jenseits der Leistungsfähigkeit der mechanischen Registrierung zeigt aber das Differentialelektrogramm am Vorhofe noch Oszillationen bis zu 3500 an, während an der Kammer die Ergebnisse beider Methoden ungefähr übereinstimmen.

Generated on 2019-10-04 22:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

der Kontraktionen bis zu dem Grade wächst, der hinreicht, um den Eindruck des Flatterns, ja selbst des Schlagens hervorzurufen. Man kann in diesen Fällen das unmittelbar bevorstehende Einsetzen der normalen Schlagfolge mit ziemlicher Sicherheit voraussehen und beim Massieren des Herzens sozusagen vorausfühlen. Eine sehr langsam sich vollziehende Frequenzabnahme der Flimmerbewegung ist der Wiederbelebung des Herzens nicht günstig, weil inzwischen die Lähmung der Muskulatur und wahrscheinlich auch die der automatischen Zentren zu weit vorgeschritten ist. Selbst wenn in dieser Weise die Frequenz der Flimmerbewegung fast bis zu den Werten der normalen Schlagfolge herabgesunken ist und endlich die Bewegungen so langsam geworden sind, daß sie als gesonderte Wellenzüge die Herzoberfläche durchfurchen, so sind sie doch gleichzeitig so kraftlos geworden, daß sie kaum noch einen Ausschlag des Suspensionsfadens erzeugen. Dieser Zustand ist es, den man gewöhnlich als Wogen und schließlich als Wühlen des Herzens bezeichnet.

Die gegenseitige Abhängigkeit der mechanischen und elektrischen Ausschläge und ihre Rhythmik.

Wir wollen nunmehr untersuchen, ob jeder in der Suspensionskurve verzeichneten Bewegung der flimmernden Kammern auch ein Saitenausschlag im Differentialelektrogramm entspricht. Wir wählen hierzu vorerst diejenigen Abbildungen, in denen sich sowohl die elektrischen Schwankungen als auch die einzelnen Erhebungen der Suspensionskurve leicht und sicher voneinander abgrenzen lassen und können uns durch einfache Auszählung davon überzeugen, daß ohne Ausnahme die Zahl der elektrischen Oszillationen und die der mechanischen Verkürzungswellen dieselbe ist (Fig. 2, 3a, b, 4b, 5a, 6b, 8a, 12a, b, c). Diese Übereinstimmung erstreckt sich nicht nur auf die verhältnismäßig seltenen Fälle, in denen die elektrischen Oszillationen vollständig oder nahezu formgleich oder wenigstens gleichgerichtet sind, sondern sie findet sich auch, wenn Form und Richtung der Ausschläge im Differentialelektrogramm Änderungen unterliegt (5a, 6b, 12a, b, c, 13a, b). Schwierigkeiten ergeben sich dagegen dort, wo kompliziertere elektrische Komplexe von stark differenter Form, Größe oder Richtung unmittelbar aneinanderstoßen (2b, 5b, 6a, b). Je größer die Unsicherheit in der Bestimmung von Anfang und Ende eines solchen Komplexes ist, um so weniger leicht wird es natürlich sein, die Gesamtzahl der elektrischen Ausschläge zuverlässig festzustellen. Besonders einzelne kleine Schwankungen, die in einer sonst einfach gebauten elektrischen Kurve gerade noch wahrnehmbar sind (Fig. 2a, 3b, 9c, 11b, 15), können, zwischen großen Oszillationen eingestreut, vollständig verschwinden oder durch Saitenunruhe verdeckt werden. Mehrgipfelige

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Erhebungen, deren einzelne Zacken annähernd gleich groß und gleichgerichtet sind, werden die Auszählung oft vollständig vereiteln. Kommen sie nur vereinzelt vor (9a, b), so wird der Vergleich mit der übrigen Kurve wohl jeden Zweifel an der tatsächlichen Übereinstimmung von Oszillations- und Kontraktionszahl beheben. Anders aber bei gehäuftem Auftreten, wie z. B. in Fig. 14a, b, c. Hier hat es wirklich den Anschein, daß die Flimmerbewegung an der Herzbasis zu den von der Spitze abgeleiteten elektrischen Ausschlägen in keiner Beziehung steht. In vielen Fällen wiederum sind die mechanischen Ausschläge infolge der im vorangehenden aufgezählten Umstände dauernd oder stellenweise so klein, daß sich ihr zahlenmäßiges Verhältnis zu den elektrischen Schwankungen nicht genau ermitteln läßt. Insbesondere aber können durch Schleuderungen oder Eigenschwingungen entstellte Kurven (Fig. 11b, 13a, b) ein Auseinandergehen mechanischer und elektrischer Ausschläge vortäuschen. Aber trotz aller dieser wegen der immerhin subtilen Methodik manchmal zweifelhaften Resultate läßt sich doch in einer großen Anzahl von Experimenten mit Sicherheit feststellen, daß die von der Spitze der flimmernden Kammern abgeleiteten elektrischen Komplexe ebenso vielen Muskelzuckungen entsprechen, die sich auch an der weit von der Ableitungsstelle entfernten Basis der rechten Kammer noch nachweisen lassen. Auf Grund dieses Parallelismus wäre zu erwarten, daß sich beim Übereinanderkopieren der mechanischen und elektrischen Kurven die Abhebungspunkte der zusammengehörigen Ausschläge, soweit überhaupt eine genaue Bestimmung möglich ist, überall decken müßten. Das trifft in einer großen Reihe von Fällen (Fig. 3a, b, 4b, 6b, 7c, 8a, b, 9c, 10, 11a, 12a, 15, 16, 19d) tatsächlich zu, bei andern fehlt indessen diese Übereinstimmung (Fig. 2b, d, 4a, 5a, b, 7a, 9b, 12b, c). Bei näherem Zusehen ergibt sich, daß die mechanischen und elektrischen Ausschläge nur dann zur vollständigen Deckung zu bringen sind, wenn das Differentialelektrogramm wenigstens annähernd gleichgeformte oder doch gleichgerichtete Komplexe zeigt, daß aber, von einigen Ausnahmen abgesehen (Fig. 6b, 11a, 15, 16), im entgegengesetzten Falle die Fuß- bzw. Gipfelpunkte der beiden Kurven nicht mehr überall zusammenfallen. Auch im Verlaufe desselben Flimmeranfalles können je nach der streckenweise wechselnden Zusammensetzung des Differentialelektrogramms aus gleich- bzw. ungleich gestalteten Ausschlägen die mechanischen und elektrischen Kurven bald denselben, bald einen etwas abweichenden Rhythmus zeigen (Fig. 4a, b, 7a, b, 9b, c, 12a, b, c). Die trotzdem vorhandene grobe Übereinstimmung in der Zahl der Ausschläge könnte in den letzteren Fällen für zufällig angesehen werden, was jedoch dadurch widerlegt wird, daß wir dieses Verhalten bei allen möglichen Frequenzen nicht nur in verschiedenen, sondern auch in ein und demselben Experimente vor-

Generated on 2019-10-04 22:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

finden. Übrigens ist das Auseinandergehen der Rhythmen im Differentialelektrogramm und in der Verkürzungskurve kein absolutes, sondern an gewissen Stellen fallen immer wieder die Fuß- bzw. Gipfelpunkte der übereinander kopierten Kurven zusammen. Geht man in einem aus recht verschiedenen Schwankungen bestehenden Differentialelektrogramm von einem charakteristisch gestalteten Komplexe, der einige Male genau in gleicher Weise wiederkehrt, aus, so kann man hier und da die interessante Beobachtung machen, daß sich die Abhebungspunkte beider Kurven gerade dort zu decken pflegen (Fig. 12c), daß also gleiche elektrische Komplexe zu ihren mechanischen Äquivalenten im gleichen zeitlichen Verhältnisse stehen.

Die im Hinblick auf die später zu besprechenden Flimmertheorien wichtige Frage nach dem Rhythmus der Flimmerbewegung läßt sich nun dahin beantworten, daß derselbe häufig nicht vollständig regelmäßig ist. In anderen, wenn auch selteneren Fällen, ist jedoch die Flimmerbewegung ganz auffallend rhythmisch und zwar in erster Linie dann, wenn das Differentialelektrogramm aus uniformen oder wenigstens aus gleichgerichteten Oszillationen besteht (Fig. 3a,b, 4b, 6b, 7b, c, 8a, b, 19d). Aber auch dort wo dies nicht der Fall ist, erreicht die Arrhythmie nur selten höhere Grade, wie z. B. in Fig. 6b, c. Die hier vorhandenen Differenzen von 0,04 Sekunden zwischen längster und kürzester Flimmerperiode gehören schon zu den größten, die überhaupt vorkommen. Meist sind die Phasenunterschiede so gering, daß sie noch in die Fehlergrenzen der Methode fallen, welche durch die Abrundung der Meßresultate auf 0,01 Sekunden und durch die Schwierigkeit die Abhebungspunkte an den mechanischen und elektrischen Kurven zu bestimmen leicht 0,02 Sekunden erreichen können.

Bei starkem Formwechsel im Differentialelektrogramm erscheint die Kurve auf den ersten Blick gewöhnlich viel stärker arrhythmisch als dann die Ausmessung ergibt. Oft liefert deshalb die mechanische Kurve ein viel richtigeres Bild. Wo eine solche nicht zu gewinnen ist, können gröbere Rhythmusstörungen durch das Differentialelektrogramm vorgetäuscht werden, sei es bei dem schon erwähnten Formwechsel, wenn keine genaue Abgrenzung möglich ist, oder wenn sehr kleine Schwankungen vorkommen, die selbst bei verhältnismäßig ruhiger Saite leicht übersehen werden können. Ein sehr lehrreiches Beispiel hierfür ist Fig. 2a, in der viermal auffallend lange Perioden zu sehen sind. Der Umstand, daß die erste und zweite dieser langen Perioden durch einen gerade noch merklichen Ausschlag halbiert wird, daß diese langen Perioden ziemlich genau zweien der kürzeren entsprechen und daß auch sonst ganz kleine Oszillationen vorkommen, läßt hier die Deutung trotz der mangelnden Kontrolle an der Suspensionskurve nicht verfehlen. Sind aber, wie dies gewiß vorkommt, Elektrogramme von so verschwin-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

dender Größe zwischen steile, hohe, nach Form und gar noch nach Richtung wechselnde Ausschläge eingefügt, so muß selbstverständlich der Eindruck einer hochgradigen Arrhythmie entstehen.

Doch sind manchmal die Verhältnisse klar genug, um das Vorkommen einer relativ gewiß beträchtlichen Arrhythmie (Fig. 6c) zweifellos festzustellen. Es sei aber nochmals hervorgehoben, daß dem andere Fälle gegenüber stehen, wo bei sicher bestehendem Flimmern der Kammern die Ausschläge der mechanischen und elektrischen Kurven vollständig oder doch nahezu vollständig rhythmisch sind.

Einfluß der Herznerven auf das Flimmern der Kammern.

Eine genaue Untersuchung des Einflusses der Herznerven auf das Flimmern der Kammern ist bei der von uns gewählten Versuchsanordnung wegen der durch die Zirkulationsunterbrechung bedingten fortschreitenden Änderungen der Frequenz und Stärke der Flimmerbewegung vorläufig nicht möglich gewesen. Mit Sicherheit konnte nur die sehr bemerkenswerte Tatsache festgestellt werden, daß Vagusreizung die Frequenz der Flimmerbewegung der Kammern nicht beeinflußt, während sie an den Vorhöfen, wie wir in unserer früheren Mitteilung beschrieben haben, zu einer maximalen Steigerung der Oszillationszahl führt.

Ergebnisse und Schlußbesprechung.

Im vorangehenden wurde an Tatsachen folgendes festgestellt:

1. Das von der Spitze der linken Kammer während des Flimmerns abgeleitete Differentialelektrogramm besteht aus Einzelkomplexen, welche in der Regel in Form, Richtung und Größe unregelmäßig, mitunter aber auch regelmäßig wechseln, in anderen Fällen aber auch in allen Beziehungen gleich sein können.

2. Die Frequenz der elektrischen Oszillationen im Differentialelektrogramm bewegt sich beim Flimmern des Katzenherzens zwischen 400—800 pro Minute. Sie ist gewöhnlich kurz nach dem Beginne des Flimmerns am höchsten und nimmt dann allmählich ab. Das Flimmern kann in jedem Momente unvermittelt und urplötzlich aufhören, worauf nach Einschaltung einer Pause der normale Herzschlag wieder beginnt. Ist die Oszillationszahl auf 400 oder darunter gesunken, so geht das Flimmern der Kammern in Flattern bzw. in Wogen und Wühlen über.

3. Die vom Konusteile des rechten Herzens beim Flimmern gewonnenen Suspensionskurven bestehen aus gleich- oder ungleichgroßen, bisweilen in ihrer Größe regelmäßig alter-

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

nierenden Erhebungen. Ihre Frequenz liegt innerhalb derselben Grenzen wie jene der elektrischen Oszillationen.

4. Die Größe der mechanischen Ausschläge ist der Oszillationsfrequenz umgekehrt proportional. Sie nimmt ferner mit der Dauer des Flimmerns bei gleichzeitiger Dilatation der Herzkammern ab. Frequenz und Stärke der Flimmerbewegung bestimmen in ihrer gegenseitigen Beziehung die als Flimmern, Flattern, Wogen und Wühlen bezeichneten Zustände.

5. Die Zahl der elektrischen und mechanischen Ausschläge in der Zeiteinheit beim Flimmern der Kammern ist gleich. Trotz dieser festen zahlenmäßigen Beziehung findet sich häufig eine geringe ungleichmäßige zeitliche Verschiebung beider und zwar namentlich bei Bestehen von in Form und Richtung wechselnden elektrischen Oszillationen. Formgleiche Komplexe stehen dagegen zu den zugehörigen mechanischen Ausschlägen gewöhnlich in dem gleichen Verhältnis.

6. Die elektrischen und mechanischen Ausschläge können während des Flimmerns vollkommen rhythmisch sein. Eine geringe, die Fehlergrenze der Messung kaum übersteigende Unregelmäßigkeit ist häufig, auch höhere Grade von Arrhythmie kommen vor, werden aber oft durch starken Wechsel in Form, Richtung und Größe der elektrischen Oszillation nur vorgetäuscht, keinesfalls sind sie für das Flimmern charakteristisch.

7. Die Frequenz der Flimmerbewegung wird durch Vagusreizung nicht beeinflußt.

Um die Bedeutung dieser Ergebnisse für die Erklärung des Flimmerphänomens zu würdigen, ist es notwendig, sich darüber klar zu werden, welche Vorgänge im flimmernden Herzen uns eigentlich durch das Differentialelektrogramm und durch die Suspensionskurven sichtbar gemacht werden.

Vor allem ist zu berücksichtigen, daß beide als lokalisierte Ableitungen elektrischer, bzw. mechanischer Erscheinungen aufzufassen sind. Die Bewegung des Suspensionshebels beweist nur, daß der Punkt, an dem das Suspensionshäkchen sitzt, sich bewegt hat. Diese Bewegung kann aber ebensogut von einer Kontraktion des gesamten Herzmuskels wie von einer bloß lokalen Zusammenziehung herrühren und in letzterem Falle sowohl von der suspendierten Stelle selbst als auch durch bloße Mitbewegung von einem entfernten Orte her veranlaßt worden sein. Ähnliches gilt von der Differentialableitung, die uns zwar

Generated on 2019-10-04 22:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

den Eintritt einer Erregung an der Ableitungsstelle zu bestimmen gestattet, aber ebenfalls nichts darüber aussagt, ob die Erregungswelle von der gesamten Herzmuskulatur oder nur von einem eng begrenzten Muskelbezirke herrührt. Überdies aber gibt das Differentialelektrogramm noch wichtige Aufschlüsse über die Richtung des Erregungsablaufes, welcher in seiner Beziehung zum ableitenden Fadenbügel die Richtung der Ausschläge bestimmt, so daß entgegengesetzte Zacken auch einen entgegengesetzten Erregungsablauf beweisen. Ebenso wichtig sind in dieser Beziehung auffallendere Größenunterschiede der Ausschläge. Denn die Zackengröße wird maximal sein, wenn der Erregungsablauf genau mit der Ebene des ableitenden Bügels übereinstimmt und wird gleich Null werden, sobald beide Ebenen senkrecht aufeinanderstehen. Differenzen in der Zackengröße können aber nicht nur durch verschiedene Winkelstellung der Verlaufsrichtung der Erregung zur Ableitungsebene, sondern auch, wie Garten[1]) in seiner für unsere Betrachtungen sehr wichtigen und lesenswerten Experimenten am Froschherzen nachwies, dadurch bedingt sein, daß gleichgerichtete Erregungswellen von verschieden entfernten Punkten herkommen. Von zwei Differentialelektroden, die in verschiedener Entfernung von der Reizstelle angebracht waren, gab die näher gelegene einen viel größeren Ausschlag als die entferntere. Dieser Unterschied beruht nach Garten darauf, daß in der unmittelbaren Nähe der Reizstelle alle Erregungen gleichsinnig und gleichmäßig verlaufen, „während bei weiterer Entfernung entsprechend der größeren Variabilität der Zuleitungsbahnen ein Teil der in den Nachbarfasern gegensinnig laufenden Erregungen sich in ihrer elektromotorischen Wirkung für die Differentialelektrode kompensieren dürfte.“

Endlich sind auch die oft sehr auffallenden Formverschiedenheiten im Differentialelektrogramm ein Zeichen dafür, daß unter der ableitenden Elektrode Erregungen in verschiedenen Bahnen verlaufen. Es ist natürlich unmöglich, für die zahllosen vorkommenden Formen der elektrischen Komplexe jedesmal eine ausreichende Erklärung zu geben. Für das Verständnis genügt es auf die Versuche hinzuweisen, welche Garten[2]) bezüglich des Zustandekommens monophasischer Kurven am Frosch-Sartorius ausgeführt hat und die auch zur Erklärung derartiger Aktionsströme am Herzen herangezogen werden können. Das gilt besonders für die S. 142 l. c. angeführten Modellversuche Gartens, welchen der Gedanke zugrunde liegt, daß eine dicht unter dem Epikard verlaufende Faser an der Ableitungsstelle umbiegt und in der Tiefe

[1]) S. Garten, Über die Verwendung der Differentialelektroden am Säugetierherzen. Skand. Archiv f. Physiol. **29**, 120. 1913.

[2]) S. Garten, Anhang zur Arbeit von Clement. Zeitschr. f. Biol. **58**, 137. 1912.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

verschwindet. Ein derartiger Verlauf trifft an der Herzspitze, von der wir ableiteten, sicher oft zu, da dort am Herzwirbel die von der Herzoberfläche zusammenlaufenden Fasern in die Tiefe abbiegen, um zu den Papillarmuskeln zu gelangen. Indem aber die verschiedene Richtung, Größe und Form der elektrischen Schwankungen auf den Ablauf der entsprechenden Erregungen in differenten Bahnen hinweist, liefert sie uns einen wichtigen Anhaltspunkt für die weitere Schlußfolgerung, daß in diesen Fällen auch ihr Ausgangspunkt ein verschiedener ist, da es ja in erster Linie von diesem und seinen anatomischen Verbindungen abhängt, welchen Weg die Erregungswelle einschlägt.

Bei dieser Betrachtungsweise wird es auch verständlich, daß die in Form, Richtung oder Größe variierenden elektrischen Komplexe nicht immer in dem gleichen zeitlichen Verhältnisse zu den zugehörigen Erhebungen der mechanischen Kurve stehen. Denn je kürzer der Weg zwischen dem Erregungspunkt und dem Orte der Ableitung im Verhältnis zu seiner Entfernung von der Suspensionsstelle ist, um so länger wird das Zeitintervall zwischen den elektrischen und mechanischen Ausschlägen sein. Neben der Distanz der Ableitungspunkte an der Herzoberfläche ist die wenn auch geringe Verspätung der mechanischen Tätigkeitsäußerung gegenüber dem Aktionsstrom zu berücksichtigen[1]). Diese Verspätung kann ungefähr ausgeglichen werden, wenn wir an der Basis reizen und von der Spitze ableiten, weil eben die Basis um die Leitungszeit früher zur Kontraktion gebracht wird. Dann könnten also der elektrische und der mechanische Ausschlag ungefähr gleichzeitig erfolgen, was in unseren Versuchen auch bisweilen zutrifft. Meist beträgt die Differenz 0,02—0,03″, ausnahmsweise auch 0,06—0,07″.

Differentialelektrogramm und Verkürzungskurve belehren uns demnach über den Eintritt und die Aufeinanderfolge elektrischer und mechanischer Aktionen des flimmernden Herzens an beiden Ableitungspunkten und zeigen überdies noch an, ob der zugrunde liegende Vorgang von einem oder von mehreren Punkten ausgeht. Diese wenigen Elemente sind trotzdem in ihrer Gruppierung zur Beurteilung der gegenwärtig in Frage stehenden Theorien des Herzflimmerns ausreichend. In Betracht kommen dabei die Dissoziationstheorien, denen die Annahme gemeinsam ist, daß die einzelnen Muskelfasern beim Flimmern getrennt voneinander arbeiten, dann unsere zunächst auf Versuche am

[1]) Nach den Angaben von Kahn (Archiv f. d. ges. Physiol. **132**, 209) beträgt das Intervall zwischen dem Reiz und dem Beginn der elektrischen Schwankung 0,02—0,03″, während die mechanische Verkürzung schon nach 0,002″ auf die elektrische Schwankung folgen soll. Dagegen ist beim Frosch die elektrische Latenzperiode sehr klein, das Intervall zwischen elektrischer und mechanischer Aktion aber „ganz bedeutend“ (Samojloff, Archiv f. d. ges. Physiol. **135**, 450. 1910).

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:23 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

flimmernden Vorhof gegründete Theorie der Tachysystolie und endlich die von Hering[1]) aufgestellte Lehre von der Arrhythmie als Ursache des Flimmerns. Die zuletzt genannte Hypothese kann gleichwohl nicht ernstlich in Frage kommen, weil sie selbst, wenn man sie gelten ließe, die Erscheinungen des Flimmerns nicht erklären könnte. Sie wird aber direkt widerlegt nicht nur durch die immerhin seltenen Bilder, die eine strenge Rhythmik der Flimmerbewegung zeigen, sondern vielleicht noch mehr durch die zahlreichen Fälle, bei denen die Geringfügigkeit der Rhythmusstörung ihre Nebensächlichkeit fast handgreiflich macht. Hinsichtlich der Entscheidung zwischen den Dissoziationstheorien, unter denen die Theorie „der multiplen Reizbildung und der damit verbundenen Auflösung der systolischen Gesamtkontraktion in eine Unzahl von Partialkontraktionen“ (Winterberg) die meisten Anhänger zählt, und der einfachen Tachysystolie als Ursache des Flimmerns, liefern unsere Versuche an der Kammer zwar keine neuen Argumente, dagegen sind sie wohl imstande, die schon vorgebrachten zu ergänzen und an einem neuen Objekte zu erhärten. Schon in unseren Versuchen an den flimmernden Vorhöfen haben wir auf die bisweilen auffallende Regelmäßigkeit der Oszillationen hingewiesen, die sich gewiß nicht gut mit der Vorstellung verträgt, daß einzelne Muskelpartien für sich erregt werden und voneinander getrennt tätig sind; denn zu der funktionellen Isolierung im Sinne der Dissoziationstheorien müßte noch eine elektrische Isolierung der Muskelfasern voneinander treten, um solche Bilder entstehen zu lassen. Das Gleiche gilt nun für das Flimmern der Kammern und zwar um so mehr, als hier auch bei dem feinsten Flimmern die Distanz und Größe der Ausschläge noch so erheblich ist, um eine genauere Beurteilung zuzulassen. Eine dissoziierte Muskelaktion würde sich nun, wenn schon nicht im Myogramm, so doch sicher im Differentialelektrogramm durch die höchsten Grade von Arrhythmie äußern, da die von unabhängig voneinander tätigen Herden ausgehenden Erregungswellen zueinander in allen möglichen Zeitverhältnissen stehen müßten. Das ist aber, wie wir gesehen haben nicht der Fall und selbst, wenn die Oszillationen des Differentialelektrogramms arrhythmisch sind, bewegt sich diese Arrhythmie in den durch die refraktäre Phase gezogenen Grenzen und widerspricht damit der Dissoziationstheorie aufs eindringlichste. Nur der so häufige Formwechsel im Differentialelektrogramm steht mit der Annahme multipler Reizbildung im flimmernden Herzen im Einklang. Ihre Bedeutungslosigkeit für die Pathogenese des Flimmerphänomens erhellt aber aus der auch an den Kammern erwiesenen Tatsache, daß formgleiche und rhythmische, also fraglos aus einer Quelle entspringende Ausschläge bei unverändertem Fortflimmern nachgewiesen werden können.

[1]) H. E. Hering, Münch. med. Wochenschr. 1914, Nr. 41 und 42.

Generated on 2019-10-04 22:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Eine besondere Wichtigkeit haben wir schon in unseren früheren Experimenten der zahlenmäßigen Übereinstimmung der elektrischen Oszillationen und den myographisch verzeichneten Bewegungen beigemessen. Die entscheidende Bedeutung dieser Tatsache tritt sofort hervor, wenn wir uns klar machen, daß bei einer unabhängigen Aktion selbst größerer Muskelverbände im Sinne der Dissoziationstheorien es nie und nimmer möglich wäre von zwei soweit auseinander liegenden Punkten — dem Konusteil des rechten Herzens einerseits und der Spitze des linken Herzens anderseits — da elektrische, dort mechanische Kurven von gleicher Zahl der Ausschläge zu gewinnen, die durch ruhige, von keiner andern Bewegung gestörte Strecken miteinander verbunden sind. Konnten wir anfangs dem Differentialelektrogramm und der Suspensionsmethode nur den Wert lokalisierter Ableitungen elektrischer bzw. mechanischer Erscheinungen beimessen, so müssen wir beiden zusammen die Bedeutung einer allgemeinen Ableitung zuerkennen, die einen das ganze Herz durchlaufenden Vorgang von zwei Seiten in seinen mechanischen und elektromotorischen Wirkungen zeigt. Dieser Vorgang aber besteht genau so wie beim gewöhnlichen Herzschlag in der mehr oder weniger rhythmischen Aufeinanderfolge assoziierter Gesamtkontraktionen, die nur infolge ihrer hohen Frequenz und aus diesem Grunde fast bis zur Unsichtbarkeit abgeschwächt jenes eigenartige Bild des Flimmerns erzeugen. An den Vorhöfen waren wir nun allerdings nicht in der Lage den experimentellen Beweis für den Parallelismus der mechanischen und elektrischen Ausschläge vollständig zu erbringen, weil gerade in dem wichtigsten Stadium des feinschlägigen Flimmerns wegen der allzuhohen Frequenz die mechanische Registrierung versagte.

Unsere Behauptung, daß die Frequenz der elektrischen Oszillationen die Frequenz der Flimmerbewegung mißt und daß diese letztere an den Vorhöfen 3000—3500 pro Minute betragen kann, mochte daher manchem als eine allzu gewagte Schlußfolgerung erscheinen. Unsere Experimente an den flimmernden Kammern bringen nun in sehr glücklicher Weise eine volle Bestätigung unserer Annahme. Beim Flimmern der Kammern liegen nämlich die Verhältnisse insofern günstiger, weil diese keine so hohe Schlagfrequenz aufzubringen vermögen. Das Maximum der elektrischen Oszillationen der flimmernden Kammern beträgt nicht mehr als höchstens 800—900 pro Minute und es gelingt fast bis zu dieser äußersten Grenze die zahlenmäßige Übereinstimmung der elektrischen und der mechanischen Oszillationen nachzuweisen. In unsern Abbildungen zeigt Fig. 12a noch bei einer Minutenfrequenz von 769 ihren vollkommenen Parallelismus, den wir in anderen, zufällig zur Reproduktion nicht geeigneten Kurven noch weiter bis zu einer Frequenz von 789 verfolgen konnten.

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-10-04 22:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

An dem Vorkommen multipler Reizbildung beim Flimmern der Kammern kann wegen der so häufigen Formverschiedenheit der elektrischen Komplexe und der anderen, früher angeführten Momente gleichwohl nicht gezweifelt werden. Es kann dies auch keineswegs wundernehmen, wenn wir bedenken, daß durch die Art und Weise der Erzeugung von Kammerflimmern mittels starker Induktionsströme alle im Herzen liegenden Reizbildungszentren getroffen und in Erregung gesetzt werden können. Daß es dabei zu keiner ausgesprochenen Arrhythmie kommt, rührt daher, daß bei einem gegebenen Zustande von Reaktionsfähigkeit der Muskulatur nur die Zentren von annähernd gleicher Reizbildungsfähigkeit miteinander konkurrieren können und daß sie sich gegenseitig durch die Vernichtung des jeweils angesammelten Reizmaterials im Sinne der Hypothese von Engelmann-Wenckebach gleichsam automatisch auf denselben Rhythmus einstellen müssen, wie wir dies an einfacheren Beispielen schon wiederholt auseinandergesetzt haben (Archiv. f. d. ges. Physiol. **150**, 249. 1913).

Merkwürdig, aber nicht ohne Analogie ist die Tatsache, daß das Flimmern bei den verschiedensten Oszillationsfrequenzen, in Fig. 1b z. B. bei einer Minutenfrequenz von 652, plötzlich sistiert. Es hängt dies wahrscheinlich damit zusammen, daß die das Flimmern unterhaltenden Zentren zwar schwer erregbar sind, daß sie aber, einmal erregt, nur die Fähigkeit besitzen Reize von hoher Frequenz zu bilden.

Die Wirkungslosigkeit der Vagi auf die Frequenz der Flimmerbewegung der Kammern steht in einem interessanten Gegensatze zu ihrem Effekte auf die Vorhöfe, schließt sich aber sonst eng an die Erfahrungen an, welche uns und andere veranlaßt haben, den Hemmungsnerven einen über den Tawara-Knoten hinausreichenden Einfluß wenigstens im Säugetierherzen abzusprechen.

Überblicken wir nochmals alle Erscheinungen am flimmernden Herzen, so sehen wir, daß unwandelbar unter allen Verhältnissen immer nur das eine Moment — die Tachysystolie — hervortritt. Sie allein reicht zur restlosen Erklärung aller Phänomene des Flimmerns aus und darf deshalb mit Recht als seine unmittelbare Ursache bezeichnet werden. Wir sind somit zu einer jedes Kausalitätsbedürfnis befriedigenden Erklärung dieses so lange rätselhaft gebliebenen Vorganges gelangt, die vor allen anderen den großen Vorzug der Einheitlichkeit und Einfachheit besitzt.

Generated on 2019-10-04 22:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

(Aus der medizinischen Universitätsklinik zu Königsberg i. Pr. [Direktor: Prof. Dr. Schittenhelm].)

Der Einfluß parenteraler Calciumzufuhr auf die Durchlässigkeit der Gefäßwand.

Von
Dr. Georg Rosenow,
Assistenten der Klinik.

(Eingegangen am 12. November 1915.)

Bei einer akuten Entzündung ist der Austritt flüssiger und zelliger Blutbestandteile aus den Gefäßen, die beginnende Exsudatbildung („primärer Eiter", Klemensiewicz[1])) diejenige Erscheinung, die zunächst dem histologischen Bild in diesem frühen Stadium sein bezeichnendes Gepräge gibt. Der Grad der Extravasation von Blutflüssigkeit und Zellen wird einerseits bestimmt von der Art und Stärke des entzündlichen Reizes, andererseits von dem Verhalten der Gefäße. Im Versuch kann der Reiz in weiten Grenzen durch verschiedene Konzentration des angewandten entzündungserregenden Agens abgestuft werden; so läßt sich zum Beispiel mit dem gleichen Agens, je nach seiner Konzentration einmal eine überwiegend fibrinöse, das andere Mal eine rein eitrige Entzündung hervorrufen.

Da die entzündliche Reaktion des Gewebes ferner von den Blutgefäßen in dem betroffenen Gebiet abhängig ist, so folgt daraus, daß eine Änderung im Ablauf des Entzündungsvorganges außer durch Variierung des Reizfaktors auch durch eine primäre Beeinflussung der Gefäße bzw. des sie umgebenden Gewebes erzielt werden kann. Schließlich besteht noch die Möglichkeit, auch den Gefäßinhalt selbst zu beeinflussen.

So hat Binz[2]) an entzündeten Geweben des Frosches nachweisen können, daß der Austritt von Leukocyten aus den Gefäßen durch Chinin gehemmt wird. In diese Gruppe sind ferner früher von mir mitgeteilte Untersuchungen über Entzündung an Tieren zu rechnen, die durch Injektion von Thorium-X aller ihrer Blutleukocyten beraubt waren[3]).

Bei solchen Tieren führt ein aseptischer oder bakterieller Entzündungsreiz lediglich zu einer Extravasation von roten Blutkörperchen

---

[1]) Klemensiewicz, Die Entzündung. Jena 1908.

[2]) Binz, Experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Chininwirkung. Berlin 1868.

[3]) Rosenow, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. 1914. 3, H. 1. S. 42.

Generated on 2019-10-04 22:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

und Fibrin; die Gefäßwandalteration erfolgt also auch ohne Anwesenheit der im Gefäßinhalt fehlenden Leukocyten ungeändert. Dieses Ergebnis läßt die Bedeutung der Gefäßwandalteration bei entzündlichen Prozessen besonders hervortreten.

Während hier wie erwähnt, eine primäre Einwirkung auf den Gefäßinhalt durch Lähmung oder Zerstörung einer Zellart erfolgte, behandeln die nachstehenden Untersuchungen die Beeinflußbarkeit entzündlicher Vorgänge im Sinne einer Hemmung durch Einwirkung auf die Gefäße selbst bzw. die Gefäßwände.

Als entzündungswidrige Mittel werden seit langem die Adstringentien benutzt; in geeigneter Konzentration auf Schleimhäute oder Wundflächen aufgebracht, bewirken sie eine Verminderung pathologischer Transsudation und Exsudation, indem sie die oberflächlichen Zellschichten koagulieren, die Gefäße verengen und mit den Kittsubstanzen der Capillarwandendothelien unlösliche Verbindungen eingehen[1]). Auf diese Weise dichten sie das Gefäßrohr nach außen ab und erschweren oder verhindern dadurch den Austritt von Blutbestandteilen. Das Anwendungsgebiet derartiger Stoffe ist aber beschränkt, da sie nur lokal wirksam sind und in unmittelbaren Kontakt mit dem betreffenden Gewebe kommen müssen. In letzter Zeit ist nun versucht worden, entsprechende Wirkungen auch durch Substanzen zu erzielen, die nicht örtlich angewandt, sondern in den Kreislauf gebracht, die alterierten Gefäße „abdichten" („fernwirkende Adstringentien", H. H. Meyer)[2]). *)

Chiari und Januschke haben zuerst mitgeteilt[3]), daß es durch subcutane Vorbehandlung mit Calciumsalzen gelingt, seröse Pleuraergüsse und entzündliche Schleimhautschwellungen bei Tieren zu hemmen. Sie gingen dabei von älteren Beobachtungen A. E. Wrights[4]) aus, wonach besonders exsudative Hauterscheinungen beim Menschen durch Calciumchloridverabreichung unterdrückt oder vermindert werden können. Pleuraergüsse bei Hunden und Meerschweinchen, die durch Vergiftung mit Jodnatrium, Thiosinamin und Diphtherietoxin beim

[1]) Heinz, Virchows Archiv **116**. 1889. S. 220.

[2]) H. H. Meyer, Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 44, und Experimentelle Pharmakologie 3. Aufl., 1914. S. 482.

[3]) Chiari und Januschke, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **65**, 1911. S. 120.

[4]) Wright, Lancet 1896 I; 1905 II.

*) Einen ganz andern Weg gehen die namentlich von Spieß vertretenen Bestrebungen, entzündliche Prozesse durch lokale Analgetica zu hemmen oder zu beschränken. Nach Spieß ist die Entzündung in erster Linie abhängig von der Tätigkeit der sensiblen Nerven. Ausschaltung derselben bzw. Unterbrechung des Reflexbogens — Areflexie — wirkt der Entzündung entgegen. (Münch. med. Woch. 1906, S. 345, Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 21 [Beiheft].

S. auch Bruce, Archiv f. experim. Path. u. Pharm. 1910. **63**, S. 424.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

unbehandelten Tier mit Regelmäßigkeit auftraten, konnten Chiari und Januschke durch Vorbehandlung mit Calciumchlorid verhindern; sie zeigten ferner, daß bei den „Kalktieren" die entzündliche Schwellung der Augenbindehaut nach Senföl- bzw. Abrininstillation ganz erheblich abgeschwächt auftrat. Die Autoren beziehen diese Hemmung transsudativer und exsudativer Prozesse auf eine Abdichtung der Gefäße durch den zugeführten Kalk. Die Wrightsche Anschauung, daß die Wirkung der Kalksalze auf eine Erhöhung der Gerinnbarkeit des Blutes zurückzuführen sei, erwies sich nach dem Ausfall von Versuchen, bei denen das Blut der Tiere durch Hirudinzusatz ungerinnbar gemacht wurde, als unzutreffend; auch unter diesen Bedingungen erfolgte die Hemmung der entzündlichen Erscheinungen bei den Kalktieren ungeändert. Auf Grund dieser Versuchsergebnisse empfahlen die Autoren die Anwendung des Calciumchlorids auch beim Menschen zur Hemmung pathologischer Trans- und Exsudationen.

Leo[1]), der die Angaben für die Senfölconjunctivitis nachgeprüft und bestätigt hat, kam zu den gleichen therapeutischen Folgerungen. Dagegen griff Levy[2]) einen Teil der Versuchsanordnung Chiaris und Januschkes entschieden an. Er wies darauf hin, daß der als Testobjekt verwandte Hydrothorax beim Meerschweinchen nach Diphtherietoxinvergiftung keineswegs konstant auftrete, so daß das Ausbleiben des Ergusses bei mit Kalk vorbehandelten Tieren nicht ohne weiteres als Kalkwirkung anzusprechen sei. Einige seiner Versuche, die im Sinne Chiaris und Januschkes ausfielen, hielt Levy deshalb nicht für verwertbar, zumal auch innerhalb einer Versuchsreihe die Resultate sehr wenig konstant waren. Auch bei Diapedeseblutungen, die an Mäusen durch kleine Dosen Crotalusgift erzeugt worden waren, konnte er keine Gefäßwanddichtung durch Vorbehandlung mit Calciumchlorid erzielen.

In einer zweiten Arbeit hat Levy[3]) dann die entzündungshemmende Wirkung prophylaktischer subcutaner Calciumchloridinjektionen bei der Senfölconjunctivitis des Kaninchens ebenfalls nachweisen können. Dagegen verlief ein Versuch, die Ausbildung eines Hydrothorax bei einem mit Jodnatrium vergifteten Hund durch vorherige Calciumchloridgaben zu verhindern, im Gegensatz zu Chiaris und Januschkes Angaben erfolglos. Aseptische, durch intrapleurale Terpentininjektion beim Kaninchen hervorgerufene Eiterung wurde bei subcutaner Vorbehandlung des Tieres mit Calciumchlorid allerdings vorübergehend gehemmt; im therapeutischen Versuch blieb aber eine entsprechende Wirkung vollständig aus, eher war eine Verstärkung der Exsudation gegenüber dem Kontroll-

[1]) Leo, Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 1. S. 5.
[2]) Levy, Berliner klin. Wochenschr. 1911, Nr. 29. S. 1322.
[3]) Levy, Deutsche med. Wochenschr. 1914. Nr. 19. S. 948.

Generated on 2019-10-04 22:22 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

tier wahrzunehmen. Zur Erklärung seiner abweichenden Ergebnisse verweist Levy auf frühere Versuche von Loeb, Fleischer und Hoyt[1]), nach denen die Einverleibung von Calciumchlorid die Transsudation in die Peritonealhöhle bei intravenöser Zufuhr von Kochsalzlösung indirekt steigert, indem die Flüssigkeitsausscheidung durch die Nieren und den Darm verringert wird, direkt, indem nach Nephrektomie die Zugabe von Calciumchlorid zur infundierten Kochsalzlösung das Transsudat in der Bauchhöhle vermehrt. Aus dem Nachweis einer prophylaktischen Wirkung des Chlorcalciums auf die Senfölconjunctivitis und das entzündliche Terpentin-Pleuraexsudat des Kaninchens kann nach Levys Meinung eine Empfehlung zu therapeutischen Zwecken bei Exsudaten und Transsudaten des Menschen nicht hergeleitet werden.

Ich habe nun zunächst festzustellen versucht, ob und wie weit die Angaben Chiaris und Januschkes, wonach das Calciumchlorid Transsudation und Exsudation hemmt, zutreffend sind. Während aber alle genannten Autoren sich lediglich mit der Beeinflussung der durch toxische oder entzündliche Reize „alterierten" Gefäßwände beschäftigten, habe ich auch das Verhalten der normalen Gefäßwand bezüglich der Möglichkeit einer willkürlichen Änderung ihrer Durchlässigkeit geprüft. Wie in früher mitgeteilten Entzündungsversuchen[2]) benutzte ich wiederum als Objekt die vordere Augenkammer des Kaninchens, weil hier makroskopisch ohne weiteres am Warmblüter der Ablauf der Vorgänge beobachtet werden kann.

I. Der Einfluß parenteraler Calciumzufuhr auf die Durchlässigkeit normaler Gefäße.

Zuerst untersuchte ich, ob durch Vorbehandlung mit Calciumchlorid die normalen Irisgefäße abgedichtet werden können.

Die zur Entscheidung dieser Frage angewandte Methodik geht auf ältere Untersuchungen Paul Ehrlichs[3]) zurück. Ehrlich hatte gefunden, daß, wenn man einem Kaninchen subcutan einige Kubikzentimeter ziemlich konzentrierter Fluoresceinlösung injiziert, nach wenigen Minuten eine allgemeine Gelbfärbung, ein „Ikterus" des Tieres auftritt. Haut und sichtbare Schleimhäute erscheinen intensiv gelb gefärbt. Bald darauf (die Zeit schwankt je nach der Menge und Konzentration der verwandten Fluoresceinlösung) erscheint plötzlich in der vorderen Augenkammer eine senkrecht verlaufende grün gefärbte Linie, die entsprechend der Hornhaut gekrümmt ist. Sie ist zunächst nur undeutlich sichtbar, wird aber auch schon nach wenigen Sekunden ganz scharf begrenzt und intensiver gefärbt. Diese Linie beginnt an einem oben

[1]) Loeb, Fleischer und Hoyt, Centralbl. f. Physiol. **16** 1908, S. 496.
[2]) l. c.
[3]) Deutsche med. Wochenschr. 1882, Nr. 2—4.

Generated on 2019-10-04 22:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

gelegenen Punkt der Irisperipherie aufzutreten und setzt sich nach unten zu fort; gewöhnlich reicht sie nicht bis zum Skeralrande, sondern endet meist in der Höhe des unteren Pupillenrandes. Ehrlich deutete diese „grüne Linie“ als Wirbelphänomen, indem er annahm, daß aus den beiden seitlichen, den nasalen und dem dem Ohr zugewandten Sektoren der Iris Flüssigkeitsströme mit Fluorescein ausgehen und mit gleicher Intensität aufeinander prallend, die Linie bildeten. Wenn auch spätere Untersuchungen diese Annahme unwahrscheinlich gemacht haben, so sind doch die tatsächlichen Feststellungen Ehrlichs von allen Nachuntersuchern[1]) bestätigt worden. Für die Zwecke der vorliegenden Arbeit kann eine ausführliche Erörterung der mannigfaltigsten Erklärungsmöglichkeiten der „Ehrlichschen Linie“ unterlassen werden; auch auf die Folgerungen, die von Ophthalmologen auf Grund der provozierten Fluorescenzerscheinungen am Auge für den Flüssigkeitswechsel im Sehorgan gezogen worden sind, soll nicht eingegangen werden[2]). Jedenfalls, das ist sicher, handelt es sich um einen Austritt des Farbstoffes aus den Irisgefäßen, wobei dabei hingestellt bleibe, ob ein reiner Diffusionsvorgang oder, was wahrscheinlicher ist, eine vitale elektive Transsudation vorliegt*).

Das zeigen besonders deutlich sehr instruktive Versuche Wesselys[3]), der nachwies, daß der Fluoresceinaustritt aus der Iris in einem Parallelismus zur Weite ihrer Gefäße steht. Werden nämlich die Irisgefäße vor der Farbstoffinjektion durch Adrenalin stark verengt, so bleibt die Linie aus, während umgekehrt bei allen Eingriffen, die Hyperämie am Auge erzeugen, der Farbstoffaustritt aus den erweiterten Irisgefäßen erheblich zunimmt.

Führt man bei einem Fluoresceintier, das die Linie aufweist, eine Paracentese der vorderen Kammer aus, so stürzen nach Ablassen des Humor aquaeus sofort durch die Pupille aus der hinteren Kammer grün leuchtende Fluoresceinwolken in die Vorderkammer und erfüllen sie bald vollständig. Die Erneuerung des Kammerwassers geschieht also, wie aus diesem grundlegenden Versuch, den ebenfalls Ehrlich[4])

---

[1]) Literatur s. bei Wessely, Der Flüssigkeits- und Stoffwechsel des Auges, Ergebn. d. Physiol. 4, 1905, und Hayashi, Kl. Monatsbl. f. Augenheilk. 49. II. 1911.

[2]) Wessely, l. c.; Hamburger, Über die Ernährung des Auges, Leipzig 1914.

[3]) Wessely, Ber. über d. 28. Vers. d. ophth. Ges. zu Heidelberg. 1901.

[4]) Ehrlich, l. c.

*) Es ist übrigens zu bemerken, daß das Auftreten der Linie von der Menge und Konzentration des eingeführten Farbstoffs abhängig ist. Bei Anwendung sehr kleiner Mengen fehlt sie vollständig, bei sehr großen erfolgt der Farbstoffaustritt nicht mehr in Form der Linie, sondern diffus aus der ganzen Irisvorderfläche. (Nicati. Arch. d'Ophth. 10/11; 1890 und eigene Versuche.)

Generated on 2019-10-04 22:23 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

zuerst angestellt und richtig gedeutet hat, hervorgeht, von den Ciliarfortsätzen.

Die oben erwähnten Versuche Wesselys über die Abhängigkeit des Farbstoffaustritts von der Weite der Irisgefäße haben bewiesen, daß aus der Art der Zeit und des Auftretens der Linie Schlüsse auf die Weite der Gefäße gezogen werden können. Es wird somit eine Änderung der Gefäßwandbeschaffenheit im Sinn einer Dichtung oder einer Vermehrung der Durchlässigkeit ebenfalls sich in quantitativen und zeitlichen Änderungen des Fluoresceinaustritts zeigen. Von diesen Gesichtspunkten ausgehend habe ich die folgenden Versuche angestellt:

Das betreffende Kaninchen erhielt pro 100 g Körpergewicht 0,3 ccm einer 20 proz. Fluoresceinnatriumlösung subcutan unter die Rückenhaut injiziert, und es wurde dann beobachtet, wann der „Ikterus", das heißt die allgemeine Gelbfärbung des Tieres, eintrat und wann die Fluoresceinlinie in der Vorderkammer erschien. Den Eintritt der Gelbfärbung erkennt man am besten an der Bindehaut.

Um einen Überblick zu gewinnen, ob die bei den verschiedenen Tieren erhaltenen Ergebnisse unmittelbar miteinander vergleichbar sind, wurden zunächst einige Fluoresceinversuche an normalen Kaninchen ausgeführt. (Tabelle I.)

Tabelle I. Normaltiere. Fluoresceinnatriumlösung 20proz. subcutan (Rückenhaut).

Kaninchen	Gewicht g	20 proz. Fluoresceinnatriumlösung ccm	Ikterusbeginn nach	Auftreten der Linie nach
1	1470	4,4	7 Min.	13 Min.
2	1430	4,3	4 „	9 „
3	1350	4,0	5 „	11 „
4	1200	3,6	8 „	10 „
5	1500	4,5	8 „	13 „

Die Zeit von der subcutanen Injektion bis zum Auftreten des „Ikterus" betrug mithin 4—8 Minuten, bis zum Erscheinen der grünen Linie 9—13 Minuten. Sehr erheblich sind demnach die zeitlichen Unterschiede zwischen den einzelnen Tieren nicht. Immerhin erschien es einwandfreier, den Fluoresceinversuch zuerst am normalen Tier anzustellen und ihn später am gleichen Tier nach entsprechender Vorbehandlung zu wiederholen. Auf diese Weise konnten Abweichungen durch individuelle Faktoren (Alter, Rasse) keine Fehler bedingen. Die Angaben Ehrlichs[1]) von erheblichen individuellen Schwankungen

[1]) Ehrlich, l. c.

Generated on 2019-10-04 22:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

sind offenbar darauf zurückzuführen, daß die Menge injizierten Fluoresceins nicht immer auf das Gewicht der Tiere berechnet wurde.

Für das normale Kaninchen ist das Fluorescein bei subcutaner, intravenöser und intraperitonealer Einführung völlig unschädlich. Auch die intensiv gelb gefärbten Tiere erscheinen in ihrem Wohlbefinden ganz ungestört.

Die Ausscheidung des Farbstoffes erfolgt beim Normaltier verschieden schnell, je nach der angewandten Applikationsart. Nach intravenöser Injektion ist schon nach 3—5 Stunden keine gelbliche Verfärbung von Haut- und Schleimhäuten mehr vorhanden. Auch die Augenmedien sind nach dieser Zeit wieder farblos. Subcutan gespritzte Tiere entleeren oft tagelang einen noch schwach fluorescierenden Harn, während die Haut- und Schleimhautfärbung nach längstens 24 Stunden verschwunden ist. Nach dieser Zeit besteht auch keine Fluorescenzerscheinung am Auge mehr.

Das betreffende Versuchstier erhielt nun nach vollständig beendeter Ausscheidung des Farbstoffs Calciumchlorid in mehrstündigen Abständen subcutan, dann wurde an dem auf diese Weise mit Kalk vorbehandeltem Tier der Fluoresceinversuch genau wie das erstemal angestellt. Zur subcutanen Calciumanreicherung benutzte ich eine 5 bzw. 10 proz. Lösung von Calciumchlorid (Calcium chloratum purissimum crystallisatum Merck). Nach Angaben einiger Autoren[1]) macht das Salz im subcutanen Gewebe Nekrosen und Eiterung; ich sah Gewebsschädigungen nur nach Anwendung der 10 proz. Lösung; die 5 proz. Lösung wurde auch bei wiederholter Injektion ohne weiteres vertragen; bei Verwendung der 10 proz. entstanden allerdings häufig ausgedehnte Infiltrationen im Unterhautzellgewebe.

Eine Anzahl von Protokollen der geschilderten Versuche sind nachstehend beigegeben.

Versuch 6. Kaninchen (K) 1370 g erhält am 25. VI. 4,1 ccm 20 proz. Fluoresceinnatriumlösung (Fl-N) subcutan.

Ikterusbeginn (I) 8′ 30″, „grüne Linie“ (g. L.) 9′ 30″ nach der Injektion (p. i.).

26. VI. Keine Gelbfärbung mehr (I —), keine Fluorescenz im Auge (Fl —). Das Tier erhält um 8h 30′, 12h, 5h 30′ je 4,6 ccm 5 proz. $CaCl_2$ subcutan.

2 Stunden nach der letzten Injektion Fluoresceinversuch wie am Tage vorher.

I 15′, g. L. 19′ p. i.

Verzögerung des Ikterus 7′ 30″.

„ der grünen Linie 9′ 30″.

Versuch 7. K 950 g erhält am 25. VI. 2,85 ccm Fl-N subcutan.

I 7′, g. L. 9′ p. i.

26. VI. I —, Fl —; das Tier erhält um 8h 30′, 12h, 5h 30′ je 3,2 ccm 5 proz. $CaCl_2$ subcutan.

3 Stunden nach der letzten Injektion Fluoresceinversuch wie am Tage vorher.

I 5′, g. L. 11′ p. i.

[1]) Leo, l. c. — Finsterwalder, Pflügers Archiv **153**. 1913. S. 546.

Generated on 2019-10-04 22:23 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Verzögerung: I 0.
„ g. L. 2′.

Versuch 8. K 1170 g erhält am 25. VI. 3,5 ccm Fl-N subcutan.
I 7′, g. L. 8,5′ p. i.
26. VI. I —, Fl —; das Tier erhält um 10^h, 2^h 30′, 4^h je 5,8 ccm 5 proz. $CaCl_2$ subcutan.
1½ Stunden nach der letzten Injektion Fluoresceinversuch wie am Tage vorher.
I 31′, g. L. 37′ p. i.
Verzögerung: I 24′.
g. L. 28′ 30″.

Versuch 9. K 1270 g erhält am 25. VI. 3,8 ccm Fl-N subcutan.
I 10′, g. L. 10′ 30″ p. i.
20. VI. I —, Fl —; das Tier erhält um 8^h 30′, 12^h, 5^h 30′ je 4,2 ccm 5 proz. $CaCl_2$ subcutan.
2 Stunden nach der letzten Injektion Fluoresceinversuch wie am Tage vorher.
I 8′, g. L. 8′ p. i.
Verzögerung fehlt! Beschleunigung gegenüber dem Normaltier.

Versuch 10. K 2050 g erhält am 25. VI. 6,2 ccm Fl-N subcutan.
I 5′, g. L. 9,5′ p. i.
26. VI. I —, Fl —; das Tier erhält um 10^h, 2^h 30′, 4^h je 10,2 ccm 5 proz. $CaCl_2$ subcutan.
2 Stunden nach der letzten Injektion Fluoresceinversuch wie am Tage vorher.
I 5′, g. L. 13′ p. i.
Verzögerung: I 0.
g. L. 3′ 30″.

Versuch 11. K 1600 g erhält am 25. VI. 4,8 ccm Fl-N subcutan.
I 6′, g. L. 12′ p. i.
27. VI. I —, Fl —; das Tier erhält um 10^h, 2^h 30′, 4^h je 8 ccm 5 proz. $CaCl_2$ subcutan.
2 Stunden nach der letzten Injektion Fluoresceinversuch wie am Tage vorher.
I 8′, g. L. 17′ p. i.
Verzögerung: I 2′.
g. L. 5′.

Versuch 12. K 2470 g erhält am 25. VI. 7,4 ccm Fl-N subcutan.
I 7′, g. L. 12′ p. i.
27. VI. I —, Fl —; das Tier erhält um 10^h, 2^h 30′, 4^h je 12,3 ccm 5 proz. $CaCl_2$ subcutan.
2 Stunden nach der letzten Injektion Fluoresceinversuch wie am Tage vorher.
I + 26′ (ganz gering!), g. L. 42′ p. i.
Verzögerung: I 19′.
g. L. 30′.

Versuch 13. K 1200 kg erhält am 28. VI. 4 ccm Fl-N subcutan.
I 6,5′, g. L. 8,5′ p. i.
29. VI. I —, Fl —; um 8^h 12 ccm, um 10^h, 1^h je 6 ccm 10 proz. $CaCl_2$ subcutan.
4 Stunden nach der letzten Injektion Fluoresceinversuch wie am Tage vorher.
I 10′, g. L. 12′ p. i.
Verzögerung: I 3,5′.
g. L. 3,5′.

Versuch 14. K 1400 g erhält am 28. VI. 4,2 ccm Fl-N subcutan.
I 7′, g. L. 12′.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:23 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

29. VI. I —, Fl —; 8h 14 ccm, 10h 7 ccm, 1h 7 ccm 10 proz. $CaCl_2$ subcutan.
2 Stunden nach der letzten Injektion Fluoresceinversuch wie am 28. VI.
I eben sichtbar 56′, deutlich 66′ p. i.; g. L. 136′ p. i.
Verzögerung: I 59′.
g. L. 124′.

Versuch 15. K 1500 g erhält am 28. VI. 4,5 ccm Fl-N subcutan.
I 8′, g. L. 12′ p. i.
29. VI. I —, Fl —; 8h 15 ccm 10 proz. $CaCl_2$, 10h und 1h je 7,5 ccm 10 proz. $CaCl_2$ subcutan.
$1^1/_2$ Stunden nach der letzten Injektion Fluoresceinversuch wie am 28. VI.
I 11′, g. L. 23′.
Verzögerung: I 3′.
g. L. 11′.

Versuch 16. K 1470 g erhält am 28. VI. 4 ccm Fl-N subcutan.
I 7′, g. L. 12′ p. i.
29. VI. I —, Fl —; 8h 15 ccm, 10h und 1h je 7,5 ccm 10 proz. $CaCl_2$ subcutan.
4 Stunden nach der letzten Injektion Fluoresceinversuch wie am 28. VI.
Subikterische Verfärbung 1h 15′ p. i., I deutlich 1h 20′ p. i.
2h 19′ p. i. I + +, keinerlei Fluorescenz!
7h 29′ (nach 2h 19′) Paracentese der rechten Vorderkammer.
Aus dem oberen freien Irisrand quellen sofort grüne Farbwolken hervor, die sich rasch nach unten senken. Nach 2 Minuten ist das ganze Auge leuchtend grün gefärbt. 8h. L. Auge zeigt noch keine Spur von Fluorescenz. 8h 30′. Befund unverändert. 11h 30′. R. Fluorescenz etwas geringer, l. noch immer 0!
Verzögerung: I 132′.
g. L. mehr als 6 Stunden 20′.

Versuch 17. K 1800 g erhält am 16. IX. 1915 6 ccm Fl-N subcutan.
I 4′, g. L. 8′ p. i.
17. VI. I —, Fl —; 9h 18 ccm, 12h 9 ccm 10 proz. $CaCl_2$ subcutan.
3h 40′ Fluoresceinversuch wie am 16. IX.
I 4′ 30″, g. L. 9′ 30″ p. i.
Verzögerung: I 30″.
g. L. 1′ 30″.

In der überwiegenden Zahl der Versuche ist somit bei den mit Calcium angereicherten Tieren eine deutliche Verzögerung des Farbstoffaustritts in der Vorderkammer gegenüber dem Normalbefund festzustellen. Einigemal war der Unterschied außerordentlich groß, so im Versuch 8 ($28^1/_2$ Minute), Versuch 12 (30 Minuten), Versuch 14 (124 Minuten) und Versuch 16; meist war allerdings die Verzögerung viel geringer und einigemal fehlte sie vollständig. Besondere Beachtung verdient der Ausfall des Versuches 16. Hier wurde, nachdem mehr als 2 Stunden nach der Injektion des Fluoresceins noch keine Spur von Fluorescenz am Auge sichtbar war, die Paracentese vorgenommen. Die dadurch erzielte außerordentliche Druckherabsetzung im Augeninneren und Hyperämie der Ciliar- und Irisgefäße bewirkte nun sofort einen massenhaften Austritt von Farbstoff aus den Gefäßen der Ciliarfortsätze. Es war also sicher genügend

Digitized by Google · Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v / Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Farbstoff resorbiert gewesen. Das andere Auge blieb dagegen mehr als 6 Stunden von jeder Fluorescenzerscheinung völlig frei. Es war mithin in diesem Fall der Austritt des Fluoresceins aus den Irisgefäßen außerordentlich erschwert, man kann sagen völlig aufgehoben.

Neben der Verzögerung der Ausscheidung des Farbstoffs im Auge war zugleich bei vielen Tieren eine erhebliche Verlangsamung der Resorption, gemessen an der Zeit des Auftretens der allgemeinen „ikterischen" Verfärbung, erkennbar. Nur in 2 Fällen fehlte sie ganz oder fast ganz und einmal war sogar eine gewisse Beschleunigung gegenüber dem Normalversuch vorhanden. Sie schwankte zwischen 2 und 120 Minuten.

Tabelle II.

Versuch Nr.	Normaltiere			Kalktiere		
	Ikterus nach ... Min.	grüne Linie nach ... Min.	Differenz	Ikterus nach ... Min.	grüne Linie nach ... Min.	Differenz
6	$7^1/_2$	$9^1/_2$	2	11	19	8
7	7	9	2	5	11	6
8	7	$8^1/_2$	$1^1/_2$	31	37	6
9	10	$10^1/_2$	$^1/_2$	8	8	0
10	5	$9^1/_2$	$4^1/_2$	5	13	8
11	6	12	6	8	17	9
12	7	12	5	26	42	16
13	$6^1/_2$	$8^1/_2$	2	10	12	2
14	7	12	5	66	136	70
15	8	12	4	11	23	12
16	7	12	5	120	> 360	?
17	4	8	4	4	$9^1/_2$	$5^1/_2$

Wie die in Tabelle II zusammengestellten Ergebnisse zeigen, erfolgte auch bei ungehinderter oder wenig verzögerter Resorption (so z. B. Versuch 10 und 15) das Auftreten der Fluorescenzerscheinungen im Auge beim Kalktier erheblich später; die Resorptionshemmung allein kann also unmöglich für den verspäteten Farbstoffaustritt verantwortlich gemacht werden.

Zur Erklärung der Resorptionshemmung können frühere Arbeiten von Exner[1]) und Meltzer und Auer[2]) herangezogen werden. Exner wies nach, daß intraperitoneal einverleibtes Adrenalin die Resorption von Giften aus dem Peritoneum deutlich hemmt. Diese Verzögerung betrachtete er als eine direkte Beeinflussung der Lymphspalten des Peritoneums durch das Adrenalin. Meltzer und Auer konnten mittels

[1]) Exner, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 1904. **50**, S. 313.

[2]) Meltzer und Auer, Transact. of the assoc. of americ. physic. 1904. **19**, S. 207.

Digitized by Google Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:23 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

der Fluoresceinmethode ebenfalls eine erhebliche Beeinflussung der Resorption im Sinne einer Verzögerung nach vorheriger Adrenalinverabreichung nachweisen. Sie nehmen an, daß das Adrenalin den „Tonus des Protoplasmas, das die Spalten der Capillarendothelien umgibt, vermehre", wodurch die Leichtigkeit des Austausches zwischen dem Blut und den Gefäßen verringert werde. Entsprechend diesen Versuchsergebnissen von Exner und Meltzer und Auer kann auch die Resorptionshemmung durch Calciumchlorid als eine Abdichtung der resorbierenden Blut- und Lymphcapillaren und -spalten aufgefaßt werden derart, daß unlösliche Verbindungen an diesen Stellen entstehen wie Heinz[1]) das früher für lokale Adstringentien nachgewiesen hat.

Da auch nach erfolgter Resorption (erkennbar am Auftreten des Ikterus) die Fluorescenzerscheinungen am Auge bei den Kalktieren verspätet auftreten, liegt es nahe, die Hemmung der Ausscheidung im Auge gleichfalls auf eine Abdichtung der Gefäßwände zu beziehen. Für diese Auffassung sei insbesondere auf den oben besprochenen Versuch 16 hingewiesen. Hier spricht der Erfolg der ausgeführten Paracentese des einen Auges mit größter Wahrscheinlichkeit für die Richtigkeit dieser Anschauung.

Um aber den störenden Resorptionsfaktor ganz zu beseitigen, habe ich einige Versuche angestellt, bei denen das Fluorescein dem betreffenden Tier intravenös einverleibt wurde.

Anfangs verwandte ich dazu eine 20 proz. Fluoresceinnatriumlösung, später eine solche von 10%. Die Injektion erfolgte in eine Ohrvene. Die Zeiten des Auftretens des Ikterus und der Fluorescenzlinie wurden mittels Stoppuhr festgestellt.

Auch bei dieser Anordnung ermittelte ich zunächst durch Vorversuche die zeitlichen Verhältnisse beim Normaltier. Danach tritt bei Verwendung einer 20 proz. Fluoresceinnatriumlösung nach intravenöser Injektion von 1 ccm der Ikterus schon während der Injektion, also nach 15″ auf, die Linie erscheint nach 1—2 Minuten. Diese „Latenzzeit" nimmt zu, wenn schwächere Konzentrationen bzw. kleinere Mengen injiziert werden.

Versuch 18. K 2000 g erhält am 18. IX. 1 ccm 20 proz. Fl-N intravenös (iv.).
I 20″, g. L. 1′ 55″ p. i.
19. IX. I —, Fl —; 9h 20 ccm, 12h 30′ 10 ccm 10 proz. $CaCl_2$ subcutan.
3h 45′ 1 ccm 20 proz. Fl-N iv.
g. L. 2′ p. i.

Versuch 19. K 1800 g erhält am 19. IX. 0,5 ccm 20 proz. Fl-N iv.
I 15″, g. L. 1′ 52″ p. i.
25. IX. 8h 30′ 18 ccm, 11h 45′ 5 ccm 10 proz. $CaCl_2$ subcutan.
4h 0,5 ccm Fl-N iv.
I 20″, g. L. 2′ p. i.

[1]) Heinz, l. c.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:23 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Versuch 20. K 1970 g erhält am 19. IX. 0,5 ccm 20 proz. Fl-N iv.
I 25″, g. L. 1′ 45″ p. i.
25. IX. 8h 30′ 19 ccm, 11h 45′ 8 ccm 10 proz. $CaCl_2$ subcutan.
4h 0,5 ccm Fl-N iv.
g. L. 2′ 35″ p. i.

Versuch 21. K 2200 g erhält am 19. IX. 0,5 ccm 20 proz. Fl-N iv.
I 25″, g. L. 1′ 45″.
25. IX. 8h 30′ 22 ccm, 11h 45′ 10 ccm 10 proz. $CaCl_2$ subcutan.
4h 15′ 0,5 ccm Fl-N iv.
I 15″, g. L. 2′ 30″ p. i.

Versuch 22. K 1600 g erhält am 29. VI. 2 ccm 20 proz. Fl-N iv.
Während der Injektion (Dauer 15″) maximaler Ikterus und grüne Linie.
30. VI. 8h 15″, 11h 45′, 1h 10 proz. $CaCl_2$ je 16 ccm subcutan.
2h 25′ 2 ccm Fl-N iv.
I 20″, g. L. 2′ 5″ p. i.

Versuch 23. K 2000 g erhält am 19. IX. 0,5 ccm 20 proz. Fl-N iv.
I 15″, g. L. 2′.
25. IX. 8h 30′ 10 proz. $CaCl_2$ 20 ccm, 11h 45′ 10 ccm subcutan.
4h 10′ 0,5 ccm 20 proz. Fl-N iv.
I 30″, g. L. 3′.

Versuch 24. K 2200 g erhält am 16. IX. 1 ccm 20 proz. Fl-N iv.
I 30″, g. L. 2′.
17. IX. 9h 10 proz. $CaCl_2$ 22 ccm, 12h 30′ 11 ccm subcutan.
3h 40′ 1 ccm 20 proz. Fl-N iv.
I 15″, g. L. 2′.

Aus den Protokollen ist ersichtlich, daß einigemal keinerlei Einwirkung im Sinne einer Verzögerung bei den Kalktieren erkennbar war; zum Teil dürfte das darauf zurückzuführen sein, daß die angewandte Konzentration des Farbstoffes zu hoch war, wodurch kleine zeitliche Unterschiede verwischt wurden. In anderen Versuchen war aber die Verzögerung recht deutlich, wenn auch so große Unterschiede wie bei subcutaner Injektion nicht erzielt wurden.

Auch bei der intravenösen Einführung des Fluoresceins bei der der Resorptionsfaktor ganz wegfiel, war somit eine Beeinflussung im Sinn einer Gefäßdichtung wenigstens in einer Reihe von Fällen nachweisbar.

II. Der Einfluß parenteraler Calciumzufuhr auf die Bildung von Exsudaten.

In den vorstehend mitgeteilten Versuchen wurde lediglich das Verhalten der Irisgefäße beim normalen Tier und Kalktier gegenüber einem leicht diffusiblen Farbstoff festgestellt. Die Einwirkung prophylaktischer Calciumgaben auf die entzündlich-alterierte Gefäßwand soll nunmehr erörtert werden.

Die zu diesem Zweck angewandte Methodik war die folgende:

Entsprechend Lebers[1]) Angaben über aseptische Eiterung in der vorderen Augenkammer durch metallisches Kupfer, erzeugte ich bei

[1]) Leber, Die Entstehung der Entzündung. Leipzig 1891.

Generated on 2019-10-04 22:23 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Hunden und Kaninchen durch Einführung eines sterilen Kupferdrahtes in die Vorderkammer eine eitrige Entzündung. Die Wahl des Auges als Ort der lokalen Eiterung gestattet den Vorgang der Exsudatbildung dauernd zu beobachten. Der Versuch gestaltete sich im einzelnen so, daß einem normalen Tier und einem vorher mit Calciumchlorid vorbehandelten ein Kupferdraht in die Vorderkammer eingeführt und die Exsudatbildung bei beiden Tieren verglichen wurde[1]).

Versuch 25. Hund 8950 g erhält am 23. VI. um 5h 35′ nachm. 10 ccm 10 proz. $CaCl_2$, um 6h 30′ 5 ccm subcutan.

7h. Einbringen eines sterilen Kupferdrahts in die rechte Vorderkammer (links mißlingt die Einführung, der Draht liegt zum Teil hinter der Iris).

9h 15′ nachm. $CaCl_2$ 10 proz. 5 ccm subcutan.

24. VI. 8h 20′ vorm. $CaCl_2$ 10 proz. 5 ccm subcutan
1h 30′ $CaCl_2$ 10 proz. 5 ccm subcutan.
6h nachm. Tier durch Entbluten getötet.

Rechtes Auge: Vorderkammer mit blutiger Flüssigkeit gefüllt, kleines Ulcus an der Einstichstelle. Der beim Durchschneiden des Bulbus entfernte Draht ist mit einer geringen Menge graugelblichen Exsudats umgeben, das weniger zu sein scheint als beim Normaltier nach 24 Stunden. Linkes Auge: Draht mit einem mäßig dichten Exsudatmantel umgeben.

Versuch 26. Kaninchen 1900 g.

13. VI.	10h	vorm.	5 proz. $CaCl_2$ 4 ccm
	10h 30′	„	„ „ 4 „
	10h 45′	„	„ „ 4 „
	11h	„	„ „ 4 „
	12h	mittags	„ „ 4 „
	12h 30′	„	Kupferdraht in die r. Vorderkammer eingebracht; ebenso einem Kontrolltier
	12h 45′	„	5 proz. $CaCl_2$ 4 ccm
	5h 5′	nachm.	„ „ 4 „

14. VI. 11h 30′ vorm. Rechtes Auge: Bindehaut minimal injiziert, Auge sonst reizlos. An beiden Enden des Kupferdrahts kleine weißliche Exsudatknöpfchen. Spuren von Exsudat (Fibrin?) an der Unterseite des Drahts.

Kontrolltier: Bindehaut, namentlich des Oberlids, mäßig stark chemotisch. Eitriges Exsudat an beiden Enden des Kupferdrahts und in der Mitte. Beginnendes Hypopyon!

Versuch 27.

Datum	Kaninchen 2070 g	Kaninchen 2100 g	Kaninchen 1770 g (Kontrolltier)
24. X.			
11h vorm.	$CaCl_2$ 5 proz. 2 ccm subc.	$CaCl_2$ 5 proz. 2 ccm subc.	—
1h nachm.	„ „ 2 „ „	„ „ 2 „ „	—
3h „	„ „ 2 „ „	„ „ 2 „ „	—
6h „	„ „ 4 „ „	„ „ 4 „ „	—
8h „	Kupferdraht in die l. Vorderkammer eingebracht. R. desgl., etwas Kammerwasser abgeflossen.	Kupferdraht in die l. Vorderkammer eingebracht. R. Draht, z T. hinter der Iris.	Kupferdraht in beide Vorderkammern eingebracht.

[1]) Genauere Methodik s. Rosenow, Zeitschr. f. experim. Med. 1914, 3. S. 43.

Generated on 2019-10-04 22:23 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Versuch 27. (Fortsetzung.)

Datum	Kaninchen 2070 g	Kaninchen 2100 g	Kaninchen 1770 g (Kontrolltier)
25. X. 8h vorm.	L. Spur. Exsudat (Fibrin ?) längs des Drahts. R. Diffuse Hornhauttrübung. Spur Fibrin am Draht.	L. Spur Fibrin entlang dem Draht. R. reichlich Fibrin, kein Exsudat.	L. beginnende eitrige Exsudation längs des Drahts. R. kein Exsudat.
	$CaCl_2$ 5 proz. 2 ccm	$CaCl_2$ 5 proz. 2 ccm	
2h nachm.	" " 2 "	" " 2 "	
6h 30′ "	" " 2 "	" " 2 "	
	L. Am caudalen Ende kleines Exsudatknöpfchen, ganz geringes Exsudat in der Drahtmitte, reichlich Fibrin. R. wie oben, unverändert.	L. Spur Fibrin und Exsudat längs des Drahts, der an den Enden vollständig blank ist, seine Mitte erscheint verschleiert. R. reichlich Fibrin, kein deutliches eitriges Exsudat.	L. Kupferdraht fast vollständig von Exsudat bedeckt, nur Spitzen noch sichtbar. R. dicke Eiterknöpfchen an den Drahtspitzen, Exsudat längs des Drahts.
26. X. 9h vorm.	L. Exsudat etwas, aber unbedeutend vermehrt. R. Deutliches Exsudat längs des Drahts.	L. Spur Exsudat an den Enden, ebenso in der Drahtmitte. R. wie gestern.	L. Auch die Spitzen ganz von Exsudat eingehüllt. Beginnendes Hypopyon. R. Exsudat gegen gestern deutlich vermehrt. Beginnendes Hypopyon?
2h nachm.	$CaCl_2$ 5 proz. 4 ccm.	$CaCl_2$ 5 proz. 4 ccm.	
9h "	L. eitriges Exsudat an beiden Enden und längs des Drahts. R. Draht ganz von eitrigem Exsudat umgeben.	L. Exsudat etwas vermehrt. R. unverändert.	L. u. R. Exsudat etwas vermehrt.
27. X. 11h vorm.	L. Draht fast ganz vom Exsudat eingehüllt. R. eben beginnendes Hypopyon.	L. An beiden Enden eitriges Exsudat, in der Mitte Fibrin und Exsudat. R. an der freien Spitze Exsudat, sonst fast unverändert.	Exsudat L. u. R. weiter gewachsen.
8h nachm.	L. Exsudat weiter gewachsen. R. deutliches Hypopyon.	L. unverändert. R. etwas mehr Exsudat.	L. dickes eitriges Exsudat um den Draht. R. Das untere Drittel der Pupille von Exsudat bedeckt.
28. X. 12h vorm.	L. Exsudat weiter gewachsen. R. Hypopyon größer.	L. fast unverändert. R. desgl.	L. erheblich mehr Exsudat. R. desgl.
30. X. 2h nachm.	L. großes Exsudat, das die Pupille halb bedeckt. R. Exsudat wenig gewachsen.	L. $1/_3$ der Pupille von Exsudat bedeckt. R. dichtes eitriges Exsudat.	L. weiter gewachsen. R. Hälfte der Pupille bedeckt.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:23 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Versuch 28.

Datum	Kaninchen 1500 g	Kaninchen 1650 g	Kaninchen 1850 g (Kontrolltier)
25. X.			
8h vorm.	$CaCl_2$ 5 proz. 4 ccm subc.	$CaCl_2$ 5 proz. 4 ccm subc.	—
11h „	„ „ 4 „ „	„ „ 4 „ „	—
12h 30′ nachm.	Steriler Kupferdraht in beide Vorderkammern eingebracht. L. Kammerwasser abgeflossen.	Kupferdraht in beide Vorderkammern eingebracht.	Kupferdraht in beide Vorderkammern eingebracht.
6h 30′ „	$CaCl_2$ 5 proz. 2 ccm	$CaCl_2$ 5 proz. 2 ccm	—
26. X.			
2h nachm.	L. Hornhaut diffus getrübt. Ganz geringes Exsudat an der oberen Drahtspitze. R. Längs des Drahts etwas eitriges Exsudat und reichlich Fibrin.	L. Ganz minimales Exsudat. R. Spur Exsudat.	L. An den Enden dichteres, längs des Drahts weniger dichtes eitriges Exsudat. R. Bindehaut stark chemotisch, längs des Drahts beginnende eitrige Exsudation.
	$CaCl_2$ 5 proz. 4 ccm	$CaCl_2$ 5 proz. 4 ccm	—
8h „	„ „ 2 „	„ „ 2 „	—
27. X.			
11h vorm.	L. unverändert. R. an beiden Enden knopfförmiges Exsudat, sonst wie oben.	L. sehr spärliches, strichförmiges Exsudat längs des Drahts. R. An einem Ende kleines Exsudatknöpfchen.	L. Draht ganz vom Exsudat eingehüllt. R. Draht mit dickem Exsudatmantel umgeben.
8h nachm.	L. An einem Drahtende deutliches, eitriges Exsudat. R. Exsudat weiter, namentlich an den Drahtenden vermehrt.	L. Eitriges Exsudat jetzt etwas vermehrt, eine Spitze des Drahts noch blank. R. längs des Drahts beginnende eitrige Exsudation.	L. Exsudat weiter gewachsen. R. desgl.
	$CaCl_2$ 5 proz. 2 ccm.	$CaCl_2$ 5 proz. 2 ccm	—
28. X.			
12h vorm.	L. unverändert. R. Exsudat gegen gestern deutlich gewachsen.	L. Exsudat vermehrt, Draht aber stellenweise noch sichtbar. R. Draht von Exsudat umgeben.	L. Exsudat weiter erheblich vermehrt. R. Hälfte der Pupille vom Exsudat bedeckt.
30. X.			
2h nachm.	L. Draht ganz von dichtem Exsudat eingehüllt, R. Pupille vom Exsudat zur Hälfte bedeckt.	L. Draht ganz von Exsudat umgeben. R. 1/3 der Pupille vom Exsudat bedeckt.	L. und R. Exsudat weiter vermehrt.

Die Exsudatbildung in der Vorderkammer wird also bei Vorbehandlung mit Calciumchlorid zwar nicht verhindert, wohl aber entschieden vermindert. Während beim normalen Tier nach 24—36 Stunden stets eine deutliche eitrige Exsudation um den Draht

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:23 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

herum erkennbar ist, ist bei den Kalktieren zu dieser Zeit nur eine Fibrinabscheidung bzw. eine ganz geringfügige Eiterbildung vorhanden. Allerdings hört der Schutz des Calciums auf, nachdem einmal die Eiterung in Gang gekommen ist: Die Exsudatbildung der Kalktiere nach Ablauf von etwa 48 Stunden nach Einführung des Kupferdrahts war nicht wesentlich geringer als bei den Normaltieren. Auch fortgesetzte Calciumzufuhr änderte dieses Verhalten nicht.

Wenn die Hemmung der Exsudatbildung tatsächlich auf eine Abdichtung der Gefäßwand zu beziehen war, so mußte eine solche auch durch andere Mittel, die die Permeabilität vermindern, zu erzielen sein. Die Anwendung des stärksten Mittels dieser Gruppe, des Adrenalins, mit dem Wessely[1]) wie erwähnt, eine sehr deutliche Verzögerung der Fluoresceinausscheidung im Auge festgestellt hatte, konnte für diesen Zweck nicht in Frage kommen, weil die Wirkung einer einmaligen Injektion etwa nach $1^1/_2$ Stunden abgeklungen ist und die Tiere oft wiederholte Injektionen nicht vertragen. Dagegen ist das d-Suprarenin, das erheblich weniger toxisch und dessen Wirkung zugleich anhaltender ist, für diese Zwecke verwendbar. A. Fröhlich[2]) hat gezeigt, daß die Vasokonstriktion durch d-Suprarenin sich wahrscheinlich nicht allein auf die arteriellen Blutgefäße, sondern auch auf die Capillaren selbst erstreckt; in dem durch große Dosen hervorgerufenen „d-Suprareninzustand“ wirkte Senfölinstillation auf die Conjunctiva des Kaninchens nicht mehr entzündungserregend. Ich versuchte zunächst die betreffenden Tiere durch intravenöse Injektion von Milligrammdosen d-Suprarenin vorzubehandeln, gab aber diese Applikationsart bald auf, zugunsten der subcutanen Injektion, da die Tiere schon nach 3 intravenösen Injektionen (im ganzen 4—6 mg) starben. Zwar wird subcutan sicherlich ein großer Teil der Substanz im Körper zerstört, aber es war immerhin auf diese Weise doch möglich, eine andauernde Gefäßwirkung ohne Schädigung der Tiere zu erzielen.

Entsprechend den Fröhlichschen Angaben zeigt der folgende Versuch 29, daß nach 20 mg d-Suprarenin, die innerhalb 12 Stunden subcutan einem Kaninchen injiziert wurden, die Senfölconjunctivitis zwar nicht vollkommen, aber doch zum größten Teil im Vergleich zum Normaltier gehemmt wurde. Damit war der Beweis geführt, daß eine Dauerwirkung auf die Gefäße der Bindehaut vorhanden war.

In gleicher Weise vorbehandelten Tieren brachte ich nun Kupferdraht in die vordere Kammer ein.

Versuch 29. Kaninchen 1750 g.
4. XI. 6h nachm. d-Suprarenin subcutan 2 mg.
6h 30′ „ Kupferdraht in d. l. Vorderkammer eingebracht.

[1]) Wessely, Ber. ü. d. 28. Vers. d. ophth. Ges. zu Heidelberg 1901.
[2]) Fröhlich, Zentralbl. f. Physiol. 1911, **25**. S. 1.

Generated on 2019-10-04 22:23 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

4. XI.	8^h 45′ nachm.	d-Suprarenin	subcutan	2 mg
	10^h „	„	„	4 „
5. XI.	8^h 15′ vorm.	„	„	2 „
	10^h „	„	„	2 „
	15^h mittags	„	„	2 „
	2^h nachm.	„	„	4 „
	5^h 45′ „	„	„	2 „

6^h. L. ganz geringe streifenförmige Exsudation längs des Drahts.

R. 1 Tropfen Senföl in den Bindehautsack.

6^h 15′. Rötung und Schwellung r. sehr gering, bei einem Kontrolltier sehr stark!

6^h 45′. Schwellung der Bindehaut etwas stärker als 6^h 15′, aber deutlich geringer als beim Kontrolltier.

7^h 2 mg Suprarenin.

11^h 4 mg Suprarenin.

R. Bindehautschwellung unverändert gering. Ganz geringfügige Eiterabsonderung. (Kontrolltier: Außerordentlich starke Schwellung und Rötung namentlich des oberen Lides, das vom Bulbus absteht. Reichliche Eiterabsonderung!)

L. Exsudat gegen 6^h nachm. unbedeutend vermehrt, entschieden weniger als beim Normaltier nach 29 Stunden!

Versuch 30. Kaninchen 1550 g.

4. XI.	6^h nachm.	d-Suprarenin 2 mg intravenös. Tier zunächst matt. Kupferdraht in beide Vorderkammern eingebracht.
	8^h 45′ „	d-Suprarenin 2 mg subcutan.
	10^h 45′ „	„ 4 „ „
5. XI.	8^h 15′ vorm.	„ 4 „ „
	10^h „	„ 2 „ „
	12^h mittags	„ 2 „ „
	2^h nachm.	„ 4 „ „
	4^h „	„ 2 „ „
	6^h „	L. ganz geringes Exsudat längs des Drahts. R. Draht fast vollständig blank, nur an den Spitzen kleine bogenförmige Exsudatstreifen.
	6^h 25′ „	1 mg d-Suprarenin intravenös
	7^h „	2 „ „ subcutan
	11^h „	4 „ „ „

L. geringes streifenförmiges Exsudat langs des Drahts. An einem Ende kleines Exsudatknöpfchen.

R. Draht größtenteils blank. Geringfügige Exsudatbildung an den Spitzen und in der Mitte.

Die Exsudatbildung (siehe die Protokolle) war nach 24 Stunden entschieden geringer als beim Normaltier; ganz blieb sie freilich nicht aus. Zum Teil dürfte das darauf zurückzuführen sein, daß die Tiere nachts kein Suprarenin erhielten, mithin die Gefäßdichtung während dieser Zeit erheblich nachließ oder sogar vollkommen aufhörte[1].

[1]) Ein mit d-Suprarenin angestellter Fluoresceinversuch in Wesselys Anordnung verlief, wie anhangsweise mitgeteilt sei, vollkommen entsprechend seinen Ergebnissen mit Adrenalin. Die Farbstoffausscheidung im Auge (normal grüne Linie nach 2 Minuten) blieb über 30 Minuten ganz aus.

Generated on 2019-10-04 22:23 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

In dem Endeffekt auf die Exsudatbildung ist also die Wirkung des d-Suprarenins der Calciumwirkung sehr ähnlich. In ihrem Wesen aber unterscheiden sich die beiden Hemmungsfaktoren sehr erheblich voneinander: während im ersten Fall eine Einwirkung auf die Vasokonstriktoren vorliegt, dichtet das Calcium als „Fernadstringens" die Gefäßwand ab durch Bildung schwer löslicher Niederschläge.

Chiari und Januschke[1]) haben zur Erklärung der Calciumwirkung auf die Arbeit Kurt Herbsts[2]) an Seeigeleiern hingewiesen, der zeigte, daß die Teilprodukte von Zellen, welche infolge Fehlens von Kalk im umgebenden Medium auseinandergewichen sind, sich nach Übertragung in kalkhaltiges Wasser wieder zusammenschließen, indem die durch Kalkentziehung gelockerte Kittsubstanz wieder gefestigt wird. Eine weitere Stütze ihrer Vorstellung sehen sie darin, daß die Einverleibung kalkfällender Substanzen in den Darm einen starken Flüssigkeitserguß mit reichlicher Kalkausfuhr bewirkt[3]).

Für die vorliegende Frage sind ferner spätere Versuche Luithlens[4]) von Wichtigkeit. Luithlen wies nach, daß die Hautreaktion auf starke mcheische Reize beim Tier durch kalkfällende Mittel (z. B. oxalsaures Natrium) erhöht, durch Calciumchlorid herabgesetzt wird. Eine entsprechende Hemmung exsudativer Hautprozesse erzielte er ferner durch parenterale Zufuhr von Serum und kolloidalen Substanzen nicht eiweißartiger Natur, wie kolloidaler Kieselsäure. Die Deutung der Kalkwirkung im Sinn Chiaris und Januschkes wird also auch durch diese Versuche gestützt; immerhin ist sie vorläufig noch nicht streng bewiesen*).

Zusammenfassend ist also zu sagen, daß nach dem Ausfall meiner Versuche eine Beeinflussung der Gefäßwand im Sinn einer Verringerung ihrer Durchlässigkeit durch Calciumchlorid erzielt werden kann.

Diese „Gefäßwanddichtung" gelingt sowohl bei normalen Gefäßen, wie mit der Fluoresceinmethode nachgewiesen wurde, wie auch bei Gefäßen, die durch lokale aseptische Entzündungsreize alteriert sind; im letzteren Fall wird die Exsudatbildung mehr oder weniger gehemmt. Bei subcutaner Vorbehandlung mit Calciumchlorid und subcu-

---

[1]) Chiari und Januschke, l. c.

[2]) Herbst, Archiv f. Entwicklungsmech. **9**, S. 424. 1900.

[3]) Chiari, Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **63**, S. 434. 1910.

[4]) Luithlen, Wien. klin. Wochenschr. 1911, Nr. 20; 1913, Nr. 17; Mediz. Klinik 1913, Nr. 42.

*) In letzter Zeit haben Starkenstein und Wiechowski mitgeteilt, daß auch dem Atophan eine antiphlogistische Wirkung bei der Senfölconjunctivis des Kaninchens zukomme (Prager med. Wochenschr. H. 3. 1913).

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:23 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

taner Farbstoffinjektion kommt zur Gefäßwanddichtung der Irisgefäße (Austrittsstelle des Farbstoffs) eine starke Behinderung der Resorption aus dem Unterhautzellgewebe hinzu; aber auch nach Ausschaltung dieses Faktors (Fluorescein intravenös) ist eine abdichtende Wirkung des Kalkes vielfach unverkennbar.

Trotz dieser Ergebnisse, kann aber nun die Frage, ob die Kalksalze als therapeutische Mittel, wie Chiari und Januschke[1]) Leo[2]) und andere wollen, bei pathologischen Trans- und Exsudationen Verwendung finden sollen, nicht unbedingt bejaht werden.

Abgesehen von der Unmöglichkeit, den Ausfall des Tierversuchs auf die menschliche Pathologie zu übertragen, ist zunächst nicht zu übersehen, daß die beim Kaninchen angewandten Calciummengen für den Menschen nicht in Frage kommen, da eine subcutane Zuführung in großen Dosen ausgeschlossen ist, eine intravenöse kaum unschädlich sein dürfte. Bei der oralen Darreichung werden wieder große Mengen Kalk unresorbiert ausgeschieden.

Aber selbst wenn es möglich sein sollte, diese Schwierigkeiten durch geeignete Anwendungsformen zu beheben, so ist doch für einen großen Teil krankhafter Vorgänge, bei denen eine abnorme Gefäßdurchlässigkeit anzunehmen ist, eine gewaltsame Abdichtung sicher nicht zweckmäßig. Das beweisen deutlich die Versuche von Jacoby und Eisner[3]) über die Beeinflussung der Funktionen gesunder und kranker Nieren durch Kalkdarreichung. Die Autoren weisen mit Recht darauf hin, daß ein Mittel, welches die Ausscheidung von nicht im Organismus verwertbaren Stoffen durch die Nieren hindert oder erschwert unter Umständen geradezu Schaden anrichten kann; so könnte z. B. eine Retention harnfähiger Stoffe und damit eine Urämie schließlich aus der Hemmung einzelner Nierenfunktionen sehr wohl resultieren.

Handelt es sich um die Beeinflussung lokaler entzündlicher Prozesse auf Schleimhäuten, wie etwa bei der Rhinitis, so fallen derartige Bedenken natürlich weg. Hier ist gewiß gegen einen Gebrauch des Calciums als gefäßdichtendes Mittel nichts einzuwenden, zumal die Erfolge, die einzelne Autoren[4]) beim Heufieberschnupfen erzielt haben, recht gute sind. Allerdings muß berücksichtigt werden, daß die Calciumwirkung keineswegs ausschließlich die Gefäße betrifft, vielmehr zusammengesetzterer Art ist, indem auch das vegetative Nervensystem und die Blutgerinnung wesentlich durch Calciumgaben beeinflußt werden. Da

[1]) Chiari und Januschke, l. c.

[2]) Leo, l. c.

[3]) Jacoby und Eisner, Berl. klin. Wochenschr. 1913, S. 1339; Eisner, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 112; 1913, S. 442. Vgl. auch von den Velden, Therap. Monatshefte 1913, S. 685.

[4]) Emmerich und Loew, Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 48. S. 2676.

Generated on 2019-10-04 22:23 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

die vorliegenden Untersuchungen lediglich die gefäßdichtende Komponente der Calciumwirkung behandeln, wurde auf diese Verhältnisse nicht näher eingegangen.

Literaturverzeichnis.

Binz, Experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Chininwirkung. Berlin 1868.
Bruce, A. N., Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **63**, 1910.
Chiari, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **63**, 1910.
Chiari u. Fröhlich, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **64**, 1911.
Chiari u. Januschke, Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **65**, 1911.
— — Wiener klin. Wochenschr. 1910, Nr. 12.
Ehrlich, Paul, Deutsche med. Wochenschr. 1882, Nr. 2—4.
Eisner, G., Deutsches Archiv f. klin. Med. **112**, 1913.
Emmerich u. Loew, Münch. med. Wochenschr. 1913, Nr. 48.
Exner, A., Zeitschr. f. Heilk. **24**, 1903.
— Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **50**, 1904.
Finsterwalder, C., Archiv f. d. ges. Physiol. **153**, 1913.
Fröhlich, A., Zentralbl. f. Physiol. **25**, Nr. 1. 1911.
Hamburger, Über die Ernährung des Auges. Leipzig 1914.
Hayashi, Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. **49** II, 1911.
Heinz, Virchows Archiv **116**, 1889.
Herbst, O., Archiv f. Entwicklungsmech. **9**, 1900.
Jacoby, M., u. Eisner, Berliner klin. Wochenschr. 1913, Nr. 29.
Keyser, C., Zeitschr. f. experim. Pathol. **16**, 1914.
Klemensiewicz, Die Entzündung. Jena 1908.
Leber, A., Die Entstehung der Entzündung. Leipzig 1891.
Leo, Deutsche med. Wochenschr. 1911, Nr. 1.
Levy, R., Berliner klin. Wochenschr. 1911, Nr. 29.
— Deutsche med. Wochenschr. 1914, Nr. 19.
Loeb, Fleischer u. Hoyt, Zentralbl. f. Physiol. **16**, 1908.
Luithlen, F., Wiener klin. Wochenschr. 1911, Nr. 20.
— Wiener klin. Wochenschr. 1913, Nr. 45.
— Med. Klin. 1913, Nr. 42.
Meltzer u. Auer, Transactions of the assoc. of americ. physic. **19**, 1904.
Meyer, H. H., Münch. med. Wochenschr. 1910, Nr. 44.
— u. Gottlieb, Die experimentelle Pharmakologie. 3. Aufl. 1914.
Nicati, Arch. d'Ophth. 10/11, 1890.
Rosenow, G., Zeitschr. f. d. ges. experim. Med. **3**, H. 1. 1914.
Spiess, Münch. med. Wochenschr. 1906.
— Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 21 (Beiheft).
Starkenstein u. Wiechowski, Prager med. Wochenschr. 1913, H. 3.
von den Velden, Therap. Monatshefte 1913, S. 685.
Wessely, Ergebnisse d. Physiol. **4**, 1905.
— Ber. üb. d. 28. Vers. d. ophth. Ges. zu Heidelberg 1901.
— Zeitschr. f. Augenheilk. **13**, 1905.
Wright, A. E., Lancet 1896 I.
— u. Paramore, Lancet 1905 II.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Autorenverzeichnis.

Backmann, E. L. Einige Versuche über das Verhalten des Blutdruckes nach Nierenentfernung und Nierenverkleinerung. S. 63.

Busacchi, P. siehe Schick, Kassowitz und Busacchi.

Fischel, R. Über die durch Cocain bedingte Empfindlichkeitssteigerung des Gefäßsystems gegenüber Adrenalin. S. 362.

Goerdeler, G. siehe Ricker und Goerdeler.

Goldschmidt, W. siehe Strisower und Goldschmidt.

Gross, E. Über die Wirkung von Strophanthin und Digitoxin auf die Atmung des Kaninchens. S. 210.

Hecht, A. F. Saitengalvanometrische Untersuchungen des Herzmechanismus bei Alpenmurmeltieren während des Winterschlafes. S. 259.

— Klinische und tierexperimentelle Untersuchungen über die Beziehungen des wirksamen Prinzips von Apocynum zum Herzmechanismus. S. 264.

Januschke, H. und M. Masslow. Über den Einfluß von Calciumionen auf experimentell erzeugte Krämpfe und einen Vergleich der Bromcalcium- und Bromnatriumwirkung. S. 149.

— — Der Einfluß der Erlenmeyerschen Bromidmischung und des Kodeins auf experimentell erzeugte Krämpfe. S. 301.

Kassowitz, K. siehe Schick, Kassowitz und Busacchi.

Kuroda, M. Über Cymarin. S. 55.

Lindemann, W. Über Beeinflussung der Abderhaldenschen Reaktion durch Cholesterin. S. 177.

Masslow, M. siehe Januschke und Masslow.

Nobel, E. Über den Einfluß der Gallensäuren auf die Herztätigkeit. S. 286.

v. Pirquet, C. Die traumatische Cutanreaktion. S. 181.

Ricker, G. und G. Goerdeler. Gefäßnerven, Tuberkel und Tuberkulinwirkung nach mikroskopischen Untersuchungen des Bauchfelles beim lebenden Kaninchen und in Flächenpräparaten. S. 1.

Romeis, B. Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung innersekretorischer Organe. S. 379.

Rosenow, G. Der Einfluß parenteraler Calciumzufuhr auf die Durchlässigkeit der Gefäßwand. S. 427.

Rothberger, C. J. und H. Winterberg. Das Flimmern der Herzkammern. S. 407.

Schick, B., K. Kassowitz und P. Busacchi. Experimentelle Diphtherieserumtherapie beim Menschen. S. 83.

Strisower, R. und W. Goldschmidt. Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Milzfunktion. S. 237.

Unger, W. Die Morawitz-Zahnsche Coronarmethode. Nebst Untersuchungen über den Sauerstoffverbrauch des Herzens unter Adrenalinwirkung. S. 75.

Winterberg, H. siehe Rothberger und Winterberg.

Wolfer, P. Das Verhalten des Herzens bei experimentellen Anämien. S. 313.

Digitized by Google

Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-10-04 22:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Generated on 2019-10-04 22:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-10-04 22:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-10-04 22:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

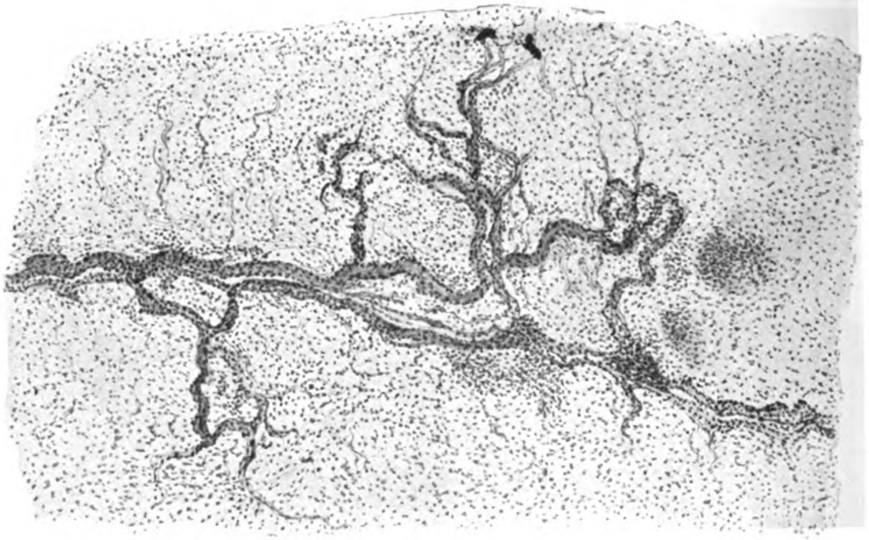


Fig. 1.

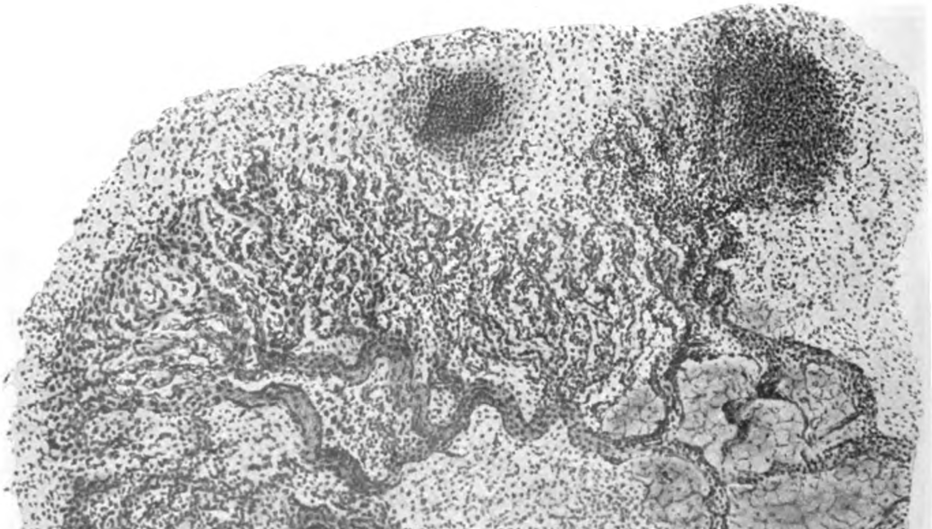


Fig. 2.

G. Ricker und G. Goerdeler, Gefäßnerven, Tuberkel und Tuberkulinwirkung.

Generated on 2019-10-04 22:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

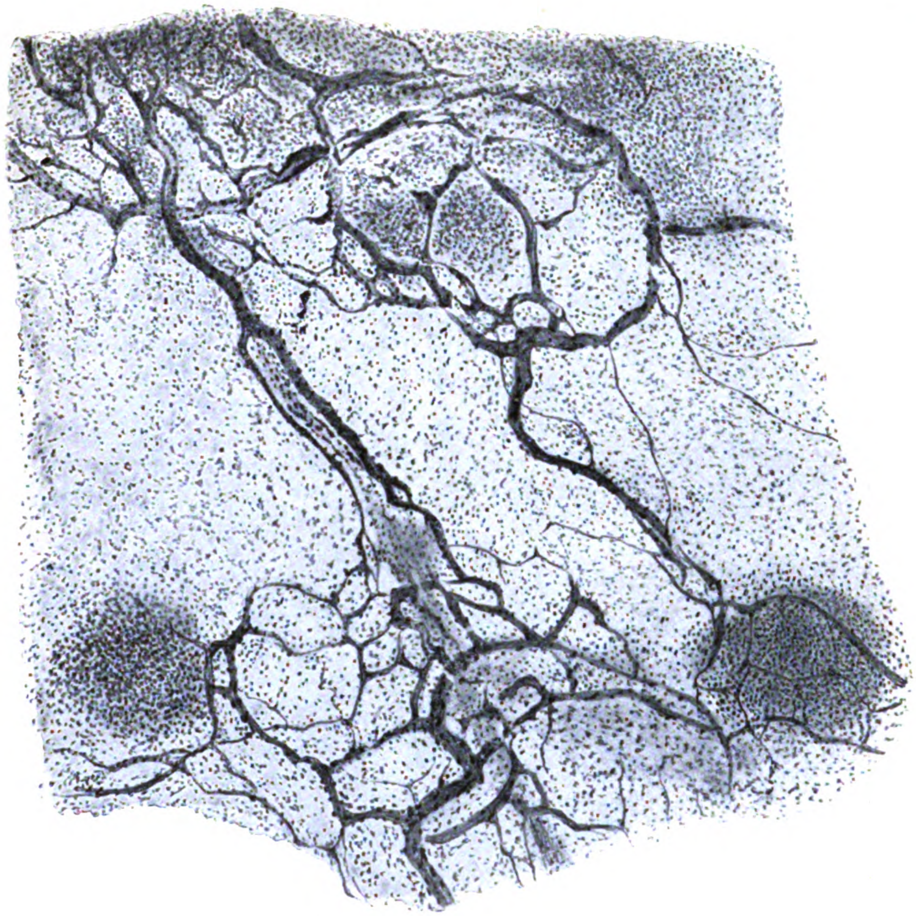


Fig. 3.

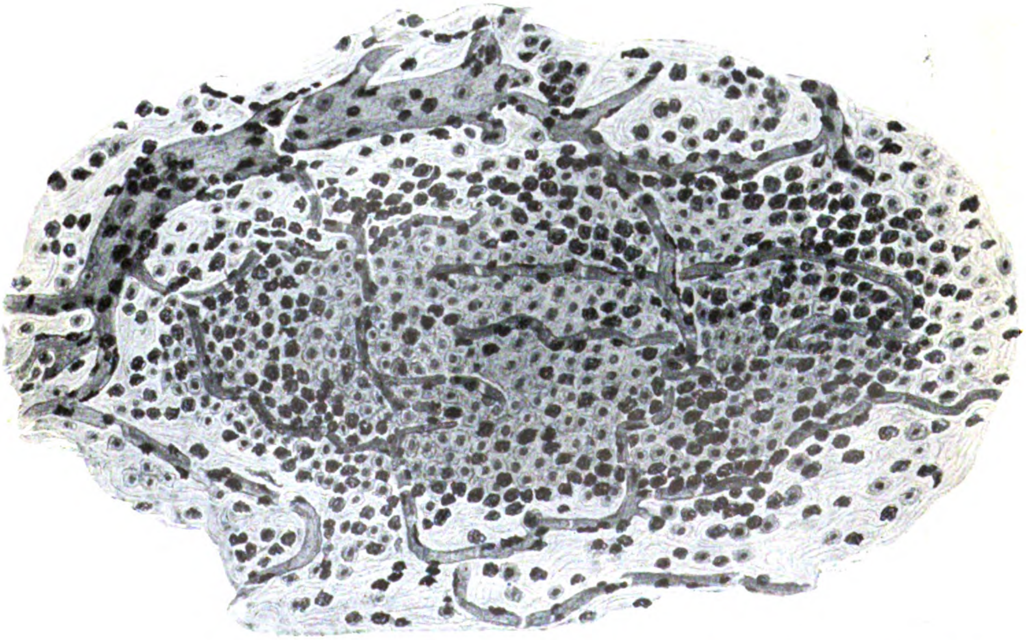


Fig. 4.

Verlag von Julius Springer in Berlin.

Generated on 2019-10-04 22:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-10-04 22:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-10-04 22:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-10-04 22:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

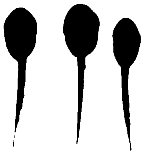


Fig. 1.

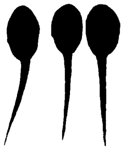


Fig. 2.

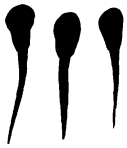


Fig. 3.

Fig. 4.

Fig. 5.

Fig. 11.

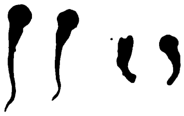


Fig. 12.

Fig. 13.

Fig. 14.

Fig. 20.

Fig. 21.

Fig. 22.

Fig. 23.

Fig. 24.

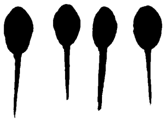


Fig. 29.

Fig. 30.

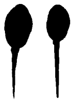


Fig. 31.

Fig. 32.

Fig. 33.

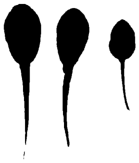


Fig. 38.

Fig. 39.

Fig. 40.

Fig. 41.

Fig. 42.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

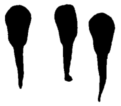


Fig. 6.

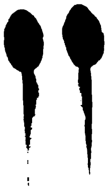


Fig. 7.

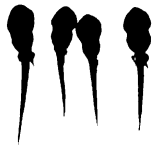


Fig. 8.

Fig. 9.

Fig. 10.

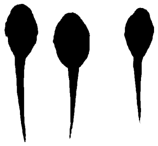


Fig. 15.

Fig. 16.

Fig. 17.

Fig. 18.

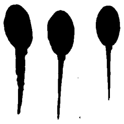


Fig. 19.

Fig. 25.

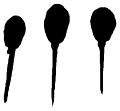


Fig. 26.

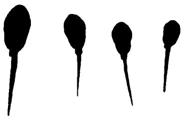


Fig. 27.

Fig. 28.

Fig. 34.

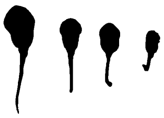


Fig 35.

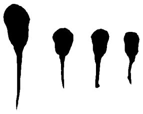


Fig. 36.

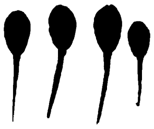


Fig. 37.

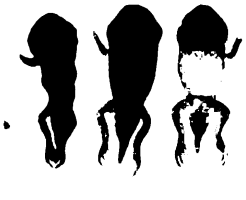


Fig. 43.

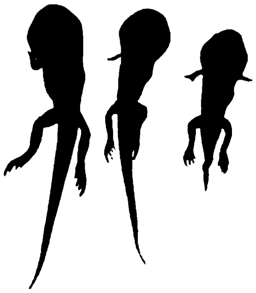


Fig. 44.

Fig. 45.

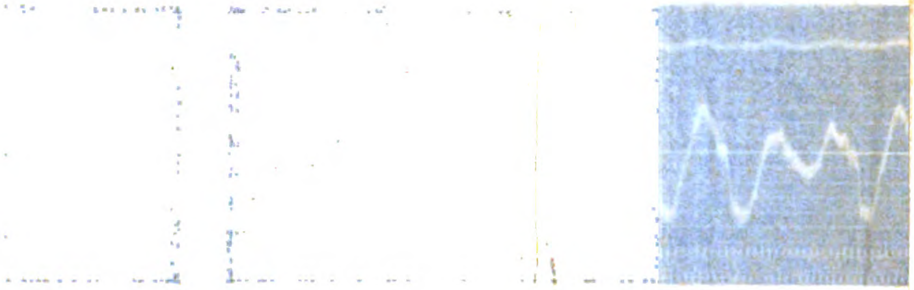
Verlag von Julius Springer in Berlin.

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-10-04 22:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Generated on 2019-10-04 22:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA



... zum drittenmal wiederholten ... Massage und Injektion von ... Alternans der Eg. ... skurve. ... Wogen und Wühlen bei starker ... die Kontraktionen vorübergehend ... Allorhythmie im Ball Eg.

Verlag von Jul... Berlin

Generated on 2019-10-04 22:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-10-04 22:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google

Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Tafel III.

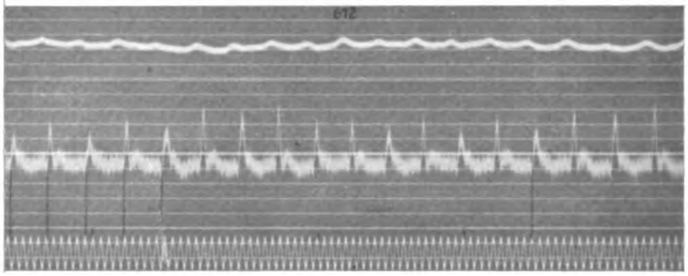


Fig. 3a.

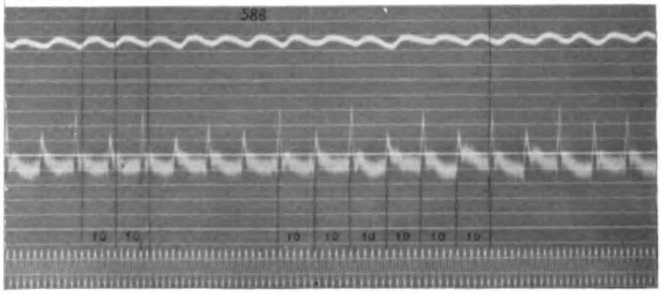
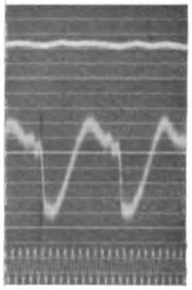


Fig. 3b.



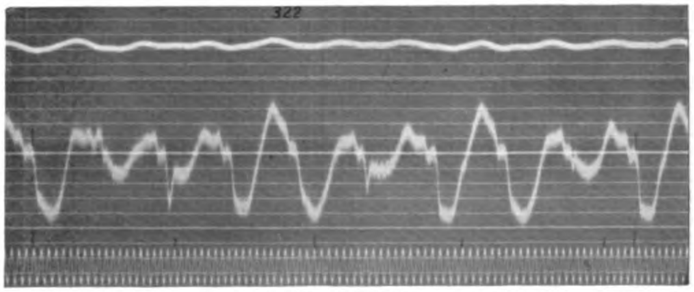


Fig. 3d.

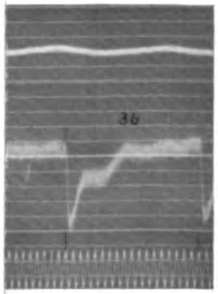


Fig. 3. Versuch vom 31. 3. 1915. Flimmern nach zum drittenmal wiederholter Faradisation. Absterben des Herzens trotz Massage und Injektion von Kalium. 3a und b im Beginne des Flimmerns: 3a Alternans im Eg. und andeutungsweise auch in der Suspensionskurve, 3b nur im Eg. 3c, d, e Endstadien des Flimmerns bzw. Wogen und Wühlen bei starker Blähung. Durch Massage (3d) werden die Kontraktionen vorübergehend etwas rascher und kräftiger. Eigenartige Allorhythmie im Diff. Eg. von 3d.

Verlag von Julius Springer in Berlin.

Generated on 2019-10-04 22:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

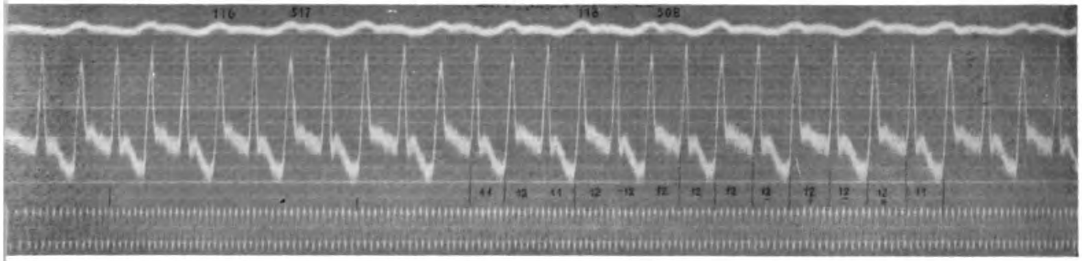


Fig. 7a.

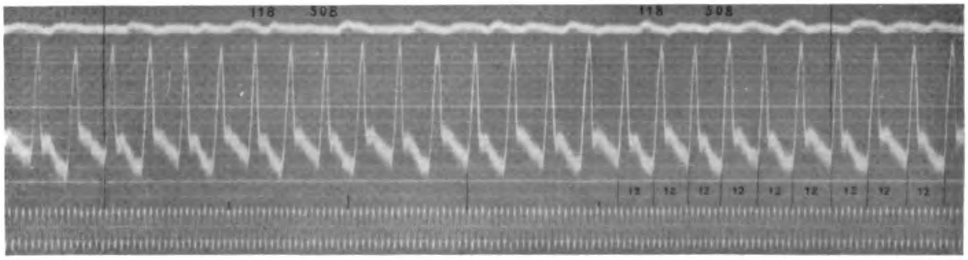


Fig. 7b.

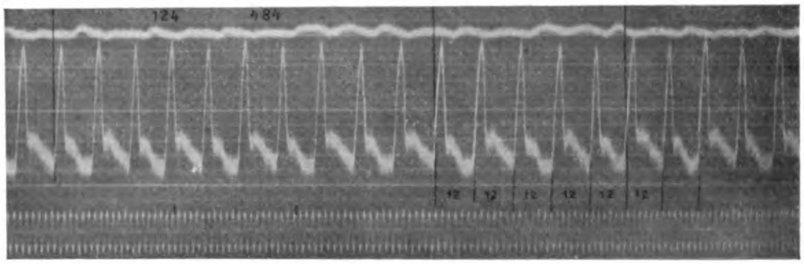


Fig. 7c.

Fig. 7. Versuch vom 19. 3. 1914. Katze. Zum Tode führendes Flimmern, trotz Massage keine Erholung. Anfangs Alternans in der Suspensionskurve und im Eg., hier wesentlich die Nachschwankung betreffend (Fig. 7a). Später (7b) und besonders in Fig. 7c nur noch angedeutet. Die elektrischen Oszillationen (Fig. 7c) vollständig rhythmisch.

Verlag von Julius Springer in Berlin.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Generated on 2019-10-04 22:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

er elek-
s Flim-

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Generated on 2019-10-04 22:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

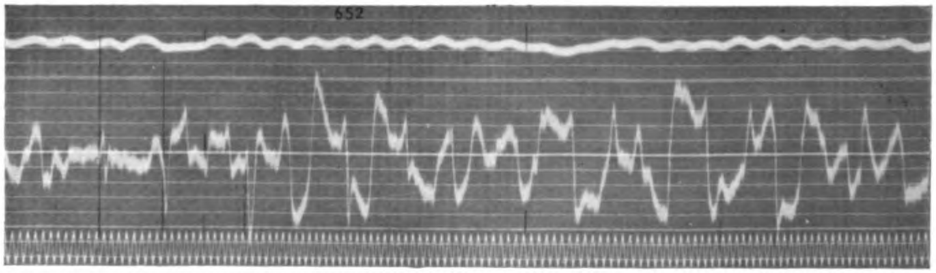


Fig. 6a.

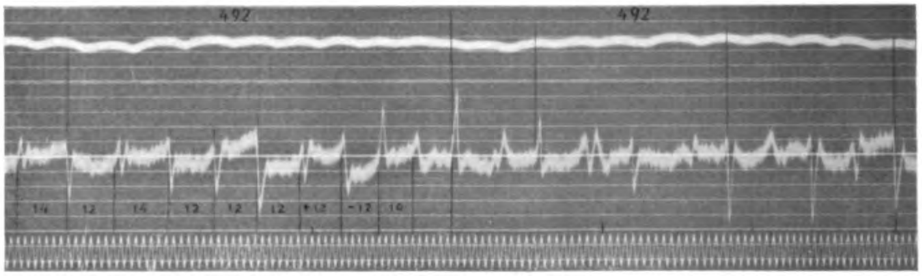


Fig. 6b.

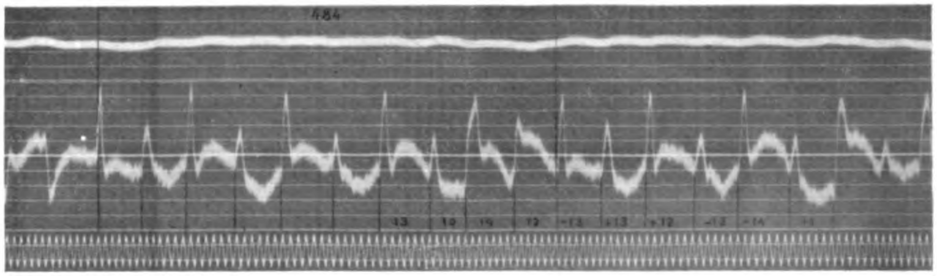


Fig. 6c.

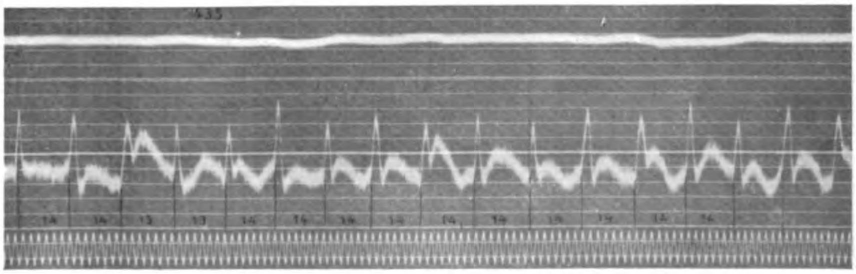


Fig. 6d.

Fig. 6. Versuch vom 22. 5. 1914. Katze. Letales Flimmern. Anfangs (6a) Abgrenzung der elektrischen Komplexe nicht möglich, später (6b) sehr leicht. 6c und d Endstadien des Flimmerns nach Eintritt starker Blähung. Alternans im Eg. (6c).

Generated on 2019-10-04 22:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-10-04 22:24 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Fig. 12c.

rhythmische Akt

Fig. 13a.

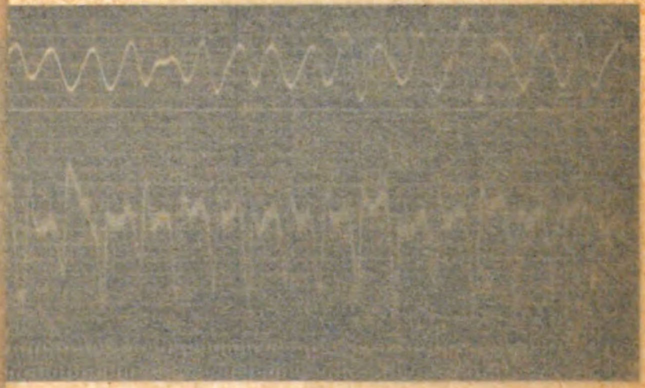


Fig. 13b.

ersuch vom 17. 5. 1915. Katze. Hebelvergrößerung
dliches Flimmern, Anfangsstadien. Hohe Flimmerfrequenz (in Fig. 12a 769 pro Minute). Erholung nach Massage.
iches Flimmern; einige Minuten nach Beginn des Flimmerns aufge-
g der Suspensionskurve durch Eigenschwingungen. Erholung nach Massage.

rn rzkam

Verlag von Julius Springer in Berlin.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-10-04 22:26 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

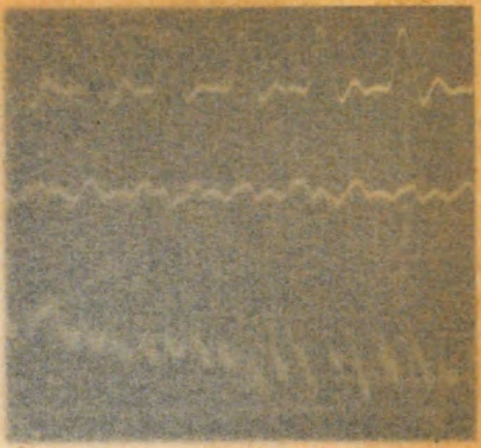
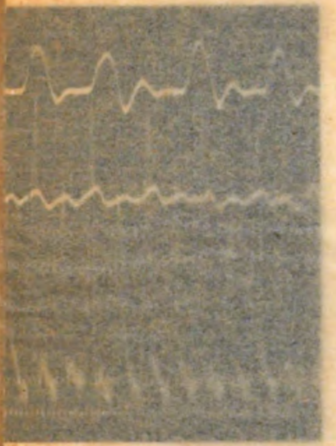
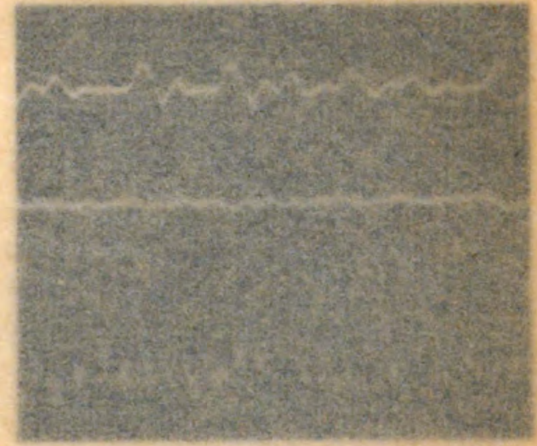


Fig. 19b. Fig. 19c.





ig. 19 d.

(Spitz, 10 kg). Fig. 19a normale Herztätigkeit. [illegible]
rch die Stromschleifen verrät. [illegible]
anfangs bei flimmernden Kammern [illegible]
rmierende, überaus hohe [illegible]
Minuten bei hoch zunehmender Frequenz [illegible]
Parallelismus von Eg. und [illegible]

und (7½ kg). [illegible]

Verlag von Julius Springer in Berlin.

Digitized by Google
Original from UNIVERSITY OF MINNESOTA
Generated on 2019-10-04 22:26 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Generated on 2019-10-04 22:26 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-10-04 22:26 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-10-04 22:26 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-10-04 22:26 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-10-04 22:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

Generated on 2019-10-04 22:26 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google
Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA

UNIVERSITY OF MINNESOTA
biom,per bd.4
stack no.159
Zeitschrift f ur die gesamte experimente
3 1951 002 765 163 V

Generated on 2019-10-04 22:27 GMT / http://hdl.handle.net/2027/umn.31951002765163v
Public Domain in the United States, Google-digitized / http://www.hathitrust.org/access_use#pd-us-google

Digitized by Google
Original from
UNIVERSITY OF MINNESOTA